

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/070462 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 229/38,
323/19, A61K 31/195, A61P 7/00, 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01941

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Februar 2002 (25.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 10 749.8 7. März 2001 (07.03.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ALONSO-ALIJA,
Cristina [ES/DE]; August-Macke-Weg 3, 42781 Haan
(DE). HÄRTER, Michael [DE/DE]; Ernst-Ludwig-Kirch-
ner-Str. 56, 51375 Leverkusen (DE). HAHN, Michael
[DE/DE]; Tönniesbrucher Feld 28, 40764 Langenfeld
(DE). PERNERSTORFER, Josef [DE/DE]; Alsenstr. 19,
42103 Wuppertal (DE). WEIGAND, Stefan [DE/DE];
Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE). STASCH, Jo-
hannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651
Sulingen (DE). WUNDER, Frank [DE/DE]; Viktoriastr.
91, 42115 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

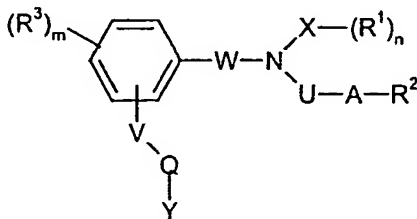
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED AMINO DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE AMINODICARBONSÄUREDERIVATE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds
of formula (I), to salts and stereoisomers thereof,
to their production and to their use for producing
medicaments used for treating cardiovascular
diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende
Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)
sowie deren Salze und Stereoisomere, deren
Herstellung sowie deren Verwendung zur
Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von

Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

BEST AVAILABLE COPY



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Substituierte Aminodicarbonsäurederivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche die lösliche Guanylatcyclase auch über einen neuartigen, ohne Beteiligung der Häm-Gruppe des Enzyms verlaufenden Wirkmechanismus stimulieren, ihre Herstellung
5 und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO),
10 das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriphosphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach
15 der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Unter-
einheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität
20 des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch NO.

25 Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche
30 auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophy-

siologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

5

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

10

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Häms. Neben den

15 Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie

20 beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br.J.Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al, J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587), sowie verschiedene substituierte

25 Pyrazolderivate (WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619).

Die bisher bekannten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase stimulieren das Enzym entweder direkt über die Häm-Gruppe (Kohlenmonoxid, Stickstoffmonoxid oder Diphenyliodoniumhexafluorophosphat) durch Interaktion mit dem Eisenzentrum der Häm-Gruppe und eine sich daraus ergebende, zur Erhöhung der Enzymaktivität führende Konformationsänderung (Gerzer et al., FEBS Lett. 132(1981), 71),

30

oder über einen Häm-abhängigen Mechanismus, der unabhängig von NO ist, aber zu einer Potenzierung der stimulierenden Wirkung von NO oder CO führt (z.B. YC-1, Hoenicka et al., J. Mol. Med. (1999) 14; oder die in der WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619 beschriebenen Pyrazolderivate).

5

Die in der Literatur behauptete stimulierende Wirkung von Isoliquiritigenin und von Fettsäuren, wie z.B. Arachidonsäure, Prostaglandinendoperoxide und Fettsäurehydroperoxide auf die lösliche Guanylatcyclase konnte nicht bestätigt werden (vgl. z.B. Hoenicka et al., J. Mol. Med. 77 (1999), 14).

10

Entfernt man von der löslichen Guanylatcyclase die Häm-Gruppe, zeigt das Enzym immer noch eine nachweisbare katalytische Basalaktivität, d.h. es wird nach wie vor cGMP gebildet. Die verbleibende katalytische Basalaktivität des Häm-freien Enzyms ist durch keinen der vorstehend genannten bekannten Stimulatoren stimulierbar.

15

Es wurde eine Stimulation von Häm-freier löslicher Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX beschrieben (Ignarro et al., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35). Allerdings kann Protoporphyrin IX als Mimik für das NO-Häm-Addukt angesehen werden, weshalb die Zugabe von Protoporphyrin IX zur löslichen Guanylatcyclase zur Bildung einer der durch NO stimulierten Häm-haltigen löslichen Guanylatcyclase entsprechenden Struktur des Enzyms führen dürfte. Dies wird auch durch die Tatsache belegt, dass die stimulierende Wirkung von Protoporphyrin IX durch den vorstehend beschriebenen NO-unabhängigen, aber Häm-abhängigen Stimulator YC-1 erhöht wird (Mülsch et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47).

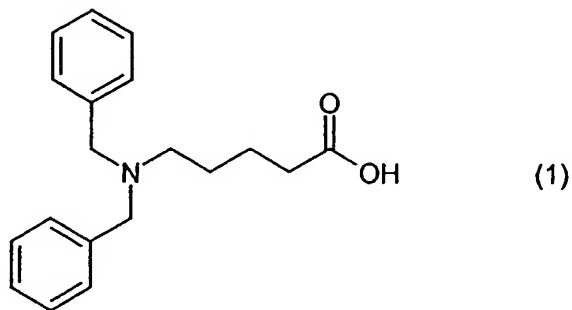
20

Bislang wurden somit keine Verbindungen beschrieben, welche die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen oder anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen zu entwickeln.

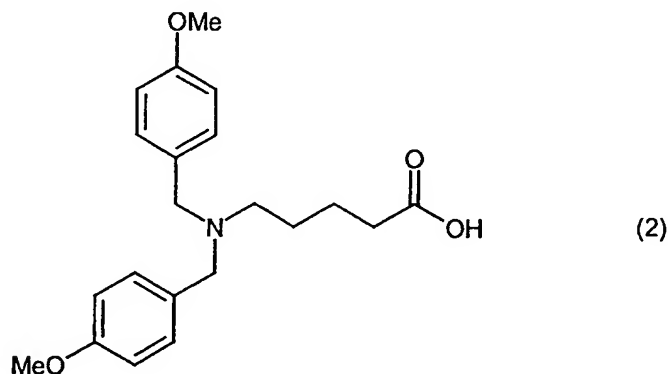
- 5 Die vorstehende Aufgabe wird durch die Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gelöst, welche in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von NO und von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren.
- 10 Überraschend wurde gefunden, dass es Verbindungen gibt, welche die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können. Die biologische Aktivität dieser Stimulatoren beruht auf einem völlig neuen Mechanismus der Stimulierung der löslichen Guanylatcyclase. Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen, aus dem Stand der Technik als
- 15 Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase bekannten Verbindungen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage, sowohl die Häm-haltige als auch die Häm-freie Form der löslichen Guanylatcyclase zu stimulieren. Die Stimulierung des Enzyms verläuft bei diesen neuen Stimulatoren also über einen Häm-unabhängigen Weg, was auch dadurch belegt wird, dass die neuen Stimulatoren am Häm-haltigen
- 20 Enzym einerseits keine synergistische Wirkung mit NO zeigen und andererseits sich die Wirkung dieser neuartigen Stimulatoren nicht durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase, 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3*a*)-chinoxalin-1-on (ODQ), blockieren lässt.
- 25 Dies stellt einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von Herz-Kreislauf-erkrankungen und anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen dar.

In der EP-A-0 345 068 ist unter anderem die Aminoalkancarbonsäure (1) als Zwischenprodukt bei der Synthese von GABA-Antagonisten beschrieben:



5

In der WO 93/00359 ist die Aminoalkancarbonsäure (2) als Intermediat in der Peptid-Synthese sowie dessen Verwendung als Wirkstoff zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems beschrieben:



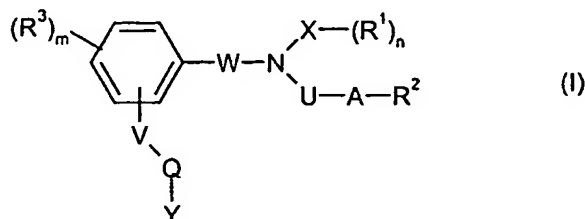
10

In keiner dieser beiden Schriften ist jedoch beschrieben, dass derartige Aminoalkancarbonsäuren einen von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen stimulierenden Effekt auf die lösliche Guanylatcyclase ausüben können.

15

Den erfindungsgemäßen Verbindungen strukturell ähnliche Substanzen sind darüber hinaus aus WO 01/19776, WO 01/19355, WO 01/19780 und WO 01/19778 bekannt.

Gemäß der vorliegenden Erfindung werden zur von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase Aminoalkancarbonsäuren der Formel (I) eingesetzt:



5

worin

V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 oder S(O)_6 bedeutet,

10

worin

15

R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

25

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p , NR^5 , CO , NR^5SO_2 oder CONR^5 enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlen-

stoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

5 worin

10 R^5 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

15 Y Wasserstoff, NR^8R^9 , Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

20 wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis
25 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ oder $CONR^{11}R^{12}$ substituiert sein können,

worin

30 R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis

zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7
Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8
Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
bedeutet,

10 R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit
bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen,
einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und
bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8
15 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
oder einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen,
Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl
oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein
kann,

20
worin

25 R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen
bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch
Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder
Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert
sein kann,

30

oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

- 5 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe
- 10 S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;
- 15 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen gesättigten Carbocyclus mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N
- 20 und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können, welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO_2 , NR^7 , SO_2NR^7 , $CONR^7$, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem
- 25 Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl
- 30 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6

Kohlenstoffatomen, Halogen, SR^6 , CN, NO_2 , NR^8R^9 , $CONR^{15}R^{16}$ oder $NR^{14}COR^{17}$ substituiert sein können,

worin

5 R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 R^{15} , R^{16} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{18} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6
15 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

worin

20 R^{18} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6
25 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

30 R^{17} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10

5 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

10 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

15 R³ SR¹⁷, SO₂R¹⁷, gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, CONH₂, CONR¹⁷R¹⁷, SO₂NH₂, SO₂NR¹⁷R¹⁷, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, 20 Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR¹⁷NR¹⁷COOR¹⁷, NHCOR¹⁷, NHSO₂R¹⁷NR¹⁷SOR¹⁷, NHCONH₂, NR¹⁷CONR¹⁷R¹⁷, OCONR¹⁷R¹⁷, OSO₂R¹⁷, C₂₋₁₂-Alkenyl oder C₂₋₁₂-Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, 25 geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR¹⁹R²⁰, umfasst sein kann;

worin

R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5 m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

W geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine Gruppe aus O, $S(O)_q$, NR^{21} , CO oder $CONR^{21}$ enthalten können, oder CO, NHCO oder OCO bedeutet,

10

worin

q 0, 1 oder 2 bedeutet,

15

R^{21} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

A Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

25

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO_2 oder $NR^{22}R^{23}$ substituiert sein können,

30

worin

5 R^{22} und R^{23} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,

R^2 Tetrazolyl, COOR^{24} oder $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ bedeutet,
worin
10 R^{24} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

15 R^{25} und R^{26} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{27} bedeuten,

20 worin
 R^{27} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch
25 Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

30 oder R^{25} und R^{26} zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

- 5 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder
 geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen
 bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus O, S(O)_r, NR²⁸, CO oder
 CONR²⁹, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen enthalten
 10 können, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen,
 CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6
 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei
 beliebige Atome der vorstehenden Ketten durch eine Alkylkette unter
 Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sind,
 15 worin
 r 0, 1 oder 2 bedeutet,
 20 R²⁸ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit
 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 R²⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8
 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
 25 bedeutet,
 n 1 oder 2 bedeutet;
 R¹ Tetrazolyl, COOR³⁰ oder CONR³¹R³² bedeutet,
 30 worin
 R³⁰ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit
 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

R^{31} und R^{32} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{33} bedeuten,

5

worin

10

R^{33} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

sowie deren Stereoisomere und Salze.

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

20

worin

V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO, $CONR^4$ oder $S(O)_6$ bedeutet,

25

worin

30

R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehr-

fach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

5

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

10

15

worin

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

25

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkiny, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, gerad-

30

5 kettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰, NR⁷CONR⁷R¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

10 R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R⁷ unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
25 oder einen Rest der Formel SO₂R¹³ bedeuten,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

30

oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

5

worin

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

20

25

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können, welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO_2 , NR^7 , SO_2NR^7 , $CONR^7$, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, gerad-

30

kettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR^6 , CN , NO_2 , NR^8R^9 , $CONR^{15}R^{16}$ oder $NR^{14}COR^{17}$ substituiert sein können,

worin

R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{15}, R^{16} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{18} bedeuten,

worin

R^{18} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN , NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

5 R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

10

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

15

R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 , $SO_2NR^{17}R^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, $NHCOOR^{17}$ $NR^{17}COOR^{17}$, $NHCOR^{17}$, $NHSO_2R^{17}$ $NR^{17}SOR^{17}$, $NHCONH_2$, $NR^{17}CONR^{17}R^{17}$, $OCONR^{17}R^{17}$, OSO_2R^{17} , C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO_2 oder $NR^{19}R^{20}$, umfasst sein kann;

30

worin

5 R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder
 verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl
 mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

10 W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes
 Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

U $-CH_2-$ bedeutet,

15 A Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen
 und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
 welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder
 verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder gerad-
 kettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, substituiert
 sein können,

20

R^2 $COOR^{24}$ bedeutet,

worin

25 R^{24} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder
 geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen
 bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO
 oder $CONR^{29}$ enthalten können, .

worin

5 R^{29} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen
 bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

10 R^1 $COOR^{30}$ bedeutet,

worin

15 R^{30} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

20

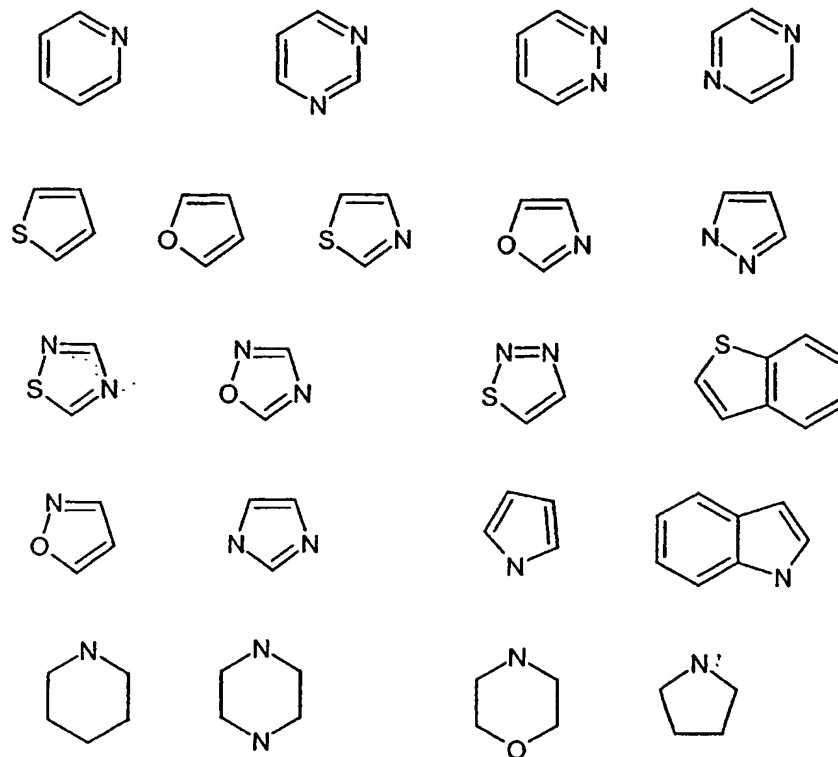
V fehlt, O, S oder NR^4 bedeutet,

worin

25 R^4 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen
 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder
 verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach
30 durch Halogen substituiert sein können,

Y H, NR^8R^9 , Cyclohexyl, Phenyl, Naphtyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



5 bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

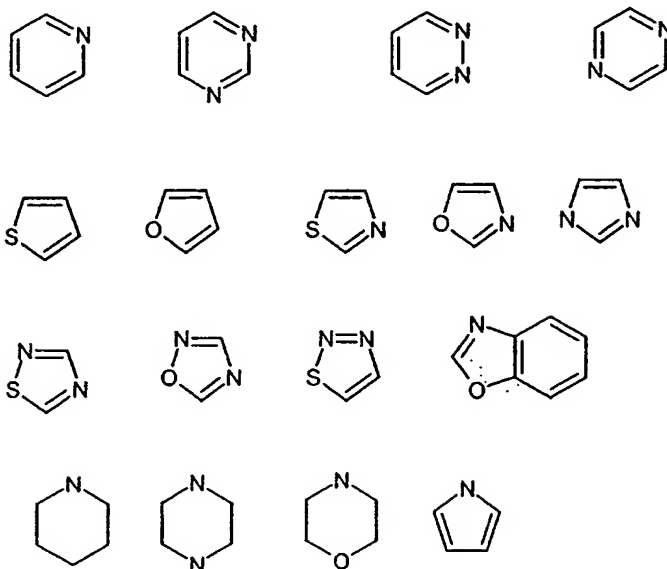
wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO_2 , SR^6 , NR^8R^9 , $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$ oder $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ substituiert sein können,

15

worin

- 5 R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^7 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10 R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
- wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann,
- 15 oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,
- 20 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,
- 25 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



5 substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷,
CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder
verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy,
10 geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder
verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit
jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach
durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes
Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder
15 verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit
jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂,
NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 und

R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R³ SR¹⁷, SO₂R¹⁷, gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, CONH₂, CONR¹⁷R¹⁷, SO₂NH₂, SO₂NR¹⁷R¹⁷, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR¹⁷ NR¹⁷COOR¹⁷, NHCOR¹⁷, NHSO₂R¹⁷ NR¹⁷SOR¹⁷, NHCONH₂, NR¹⁷CONR¹⁷R¹⁷, OCONR¹⁷R¹⁷, OSO₂R¹⁷, C₂₋₁₂-Alkenyl oder C₂₋₁₂-Alkynyl bedeutet, wobei

zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe,
 bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl,
 geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes
 Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN,
 5 NO_2 oder $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, umfasst sein kann;

worin

R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder ver-
 10 zweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3
 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

15 W CH_2 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ bedeutet,

U $-\text{CH}_2-$ bedeutet,

A Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis
 20 dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-
 Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

R^2 COOR^{24} bedeutet,

25 worin

R^{24} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder
 geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen

bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,

worin

5

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOR³⁵ bedeutet,

worin

15

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

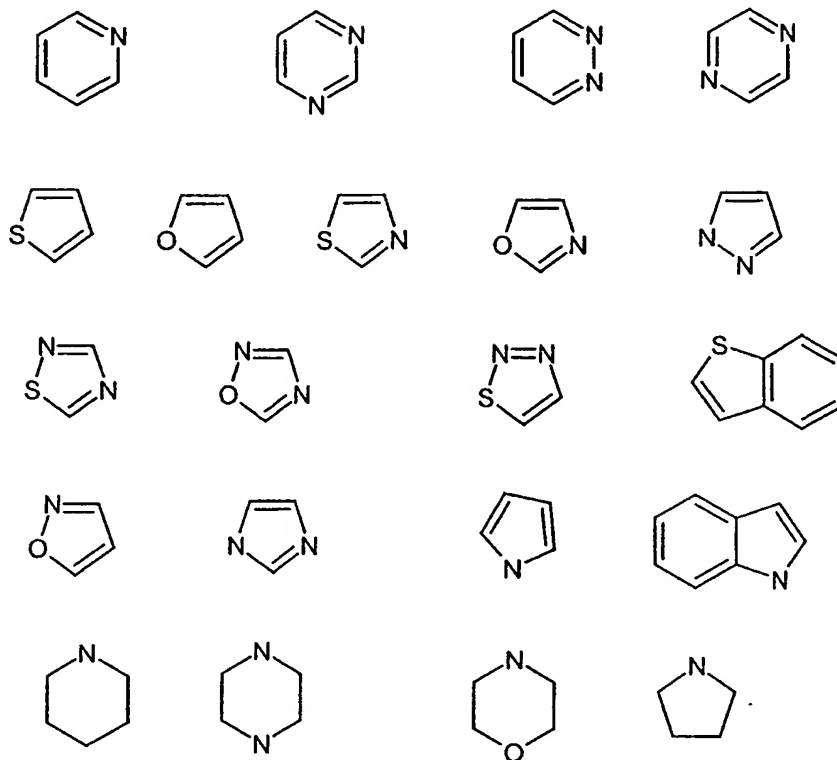
20

worin

V O bedeutet,

25 Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



bedeutet,

5

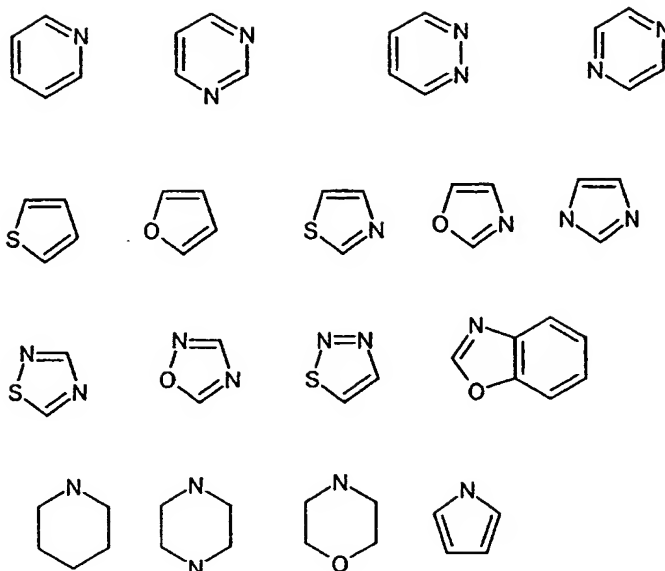
10

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

15

worin

- R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 R^7 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
- 10 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann,
- 15 oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,
- 20 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,
- wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN
- 25 substituiert sein kann;
- und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

5 R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin
10 durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein können;

15 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

20 R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 , $SO_2NR^{17}R^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12
25 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, $NHCOOR^{17}$ $NR^{17}COOR^{17}$, $NHCOR^{17}$, $NHSO_2R^{17}$ $NR^{17}SOR^{17}$, $NHCONH_2$, $NR^{17}CONR^{17}R^{17}$, $OCOR^{17}R^{17}$, OSO_2R^{17} , C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkinyl bedeutet, wobei
30 zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes

Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR¹⁹R²⁰, umfasst sein kann;

worin

5

R¹⁹ und R²⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10 m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W -CH₂- oder -CH₂CH₂- bedeutet,

U -CH₂- bedeutet,

15

A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

20 R² COOR²⁴ bedeutet,

worin

25 R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,

30

worin

R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

n 1 oder 2 bedeutet;

R^1 COOR³⁵ bedeutet,

10

worin

R^{35} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

15 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei denen R^1 und R^2 jeweils COOH bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind gemäß der vorliegenden Erfindung Verbindungen, bei denen

20

V O bedeutet,

Q CH₂ bedeutet,

25 Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl, 4-Methylthiophenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Chlor-4-fluorphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-

30

Chlor-2-methylphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 5-Fluor-2-methylphenyl ausgewählt ist,

5 R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluoratome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 , $SO_2NR^{17}R^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, $NHCOOR^{17}$ $NR^{17}COOR^{17}$, $NHCOR^{17}$, $NHSO_2R^{17}$ $NR^{17}SOR^{17}$, $NHCONH_2$, $NR^{17}CONR^{17}R^{17}$, $OCOR^{17}R^{17}$, OSO_2R^{17} , C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO_2 oder $NR^{19}R^{20}$, umfasst sein kann;

20 worin

R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W $-CH_2CH_2-$ bedeutet,

30 U $-CH_2-$ bedeutet,

A Phenyl bedeutet,

R^2 COOH bedeutet, wobei R^2 in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,

5 X $(\text{CH}_2)_4$ bedeutet,

R^1 COOH bedeutet.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im Allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

20

25 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die

Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racem-
formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise
durch Racematspaltung oder chromatographische Trennung, in die stereoisomer ein-
heitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vorhandene
5 Doppelbindungen können in der cis- oder trans- Konfiguration (Z- oder E-Form)
vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders
angegeben im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

10

Alkyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasser-
stoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl,
Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl,
Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodeyl, Eicosyl genannt.

15

Alkylen steht im Allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasser-
stoffbrücke mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylen, Ethylen,
Propylen, α -Methylethylen, β -Methylethylen, α -Ethylethylen, β -Ethylethylen,
Butylen, α -Methylpropylen, β -Methylpropylen, γ -Methylpropylen, α -Ethylpropylen,
20 β -Ethylpropylen, γ -Ethylpropylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen,
Decylen, Dodeylen und Eicosylen genannt.

Alkenyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlen-
wasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt
25 mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Iso-
propenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl,
Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.

Alkynyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlen-
wasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt
30

mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.

5 Alkendiyl steht im Allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Ethen-1,2-diyl, Propen-1,3-diyl, Propen-1,2-diyl, 1-Buten-1,4-diyl, 1-Buten-1,3-diyl, 1-Buten-1,2-diyl, 2-Buten-1,4-diyl, 2-Buten-1,3-diyl, 2-Buten-2,3-diyl genannt.

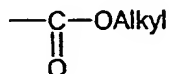
10 Alkindiyl steht im Allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethin-1,2-diyl, Propin-1,3-diyl, 1-Butin-1,4-diyl, 1-Butin-1,3-diyl, 2-Buten-1,4-diyl genannt.

15 Acyl steht im Allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

20 Alkoxy steht im Allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym
25 verwendet.

Alkoxyalkyl steht im Allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Alkoxy-carbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

5

Alkyl steht hierbei im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxy-carbonylreste genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Butoxy-carbonyl oder Isobutoxy-carbonyl.

10

Cycloalkyl steht im Allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

15

Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im Allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy. Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.

20

Aryl steht im Allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

25

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl,

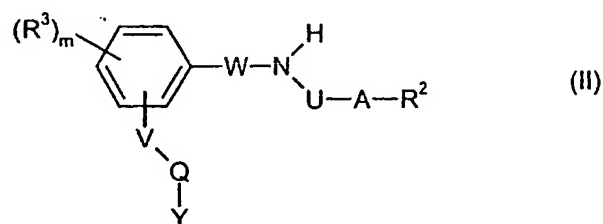
30

Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3 Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyll oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

Bei den in der vorliegenden Anmeldung gezeigten Heterocyclenstrukturen ist jeweils nur eine Bindung zur benachbarten Gruppe angedeutet, z.B. bei den Heterocyclenstrukturen, die für Y in Frage kommen, die Bindung zur Einheit Q. Unabhängig davon können diese Heterocyclenstrukturen jedoch wie angegeben weitere Substituenten tragen.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der Formel (II)



mit Verbindungen der Formel (III)



umsetzt,

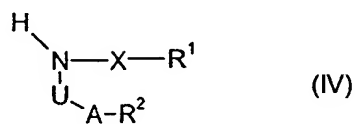
worin

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

5 E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

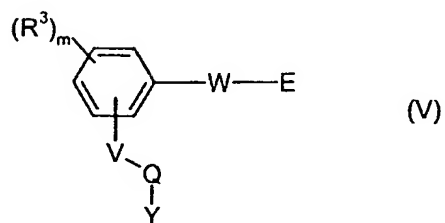
oder

10 [B] Verbindungen der Formel (IV)



mit Verbindungen der Formel (V)

15



umsetzt,

20

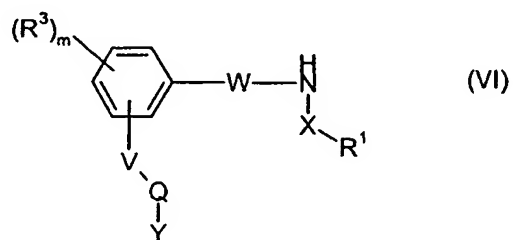
worin

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

5 oder

[C] Verbindungen der Formel (VI)



10

mit Verbindungen der Formel (VII)

E-U-A- R^2 (VII)

umsetzt,

15

worin

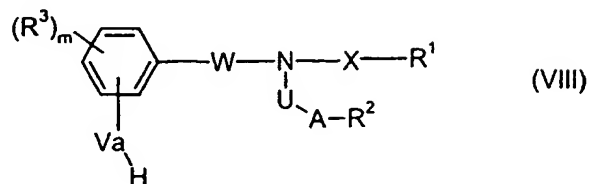
R^1 , R^2 , R^3 , V , Q , Y , W , X , U , A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

20

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

25 oder

[D] Verbindungen der Formel (VIII),



5 worin

Va für O oder S steht und

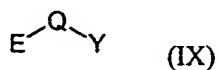
R¹, R², R³, Y, Q, W, U, A, X und

10

m die vorstehend angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der Formel (IX)

15



umsetzt,

worin

20

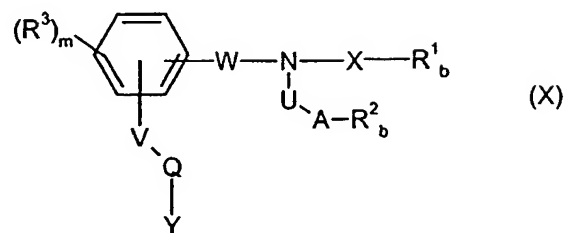
Q, Y die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base
substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion
ist;

25

oder

[E] Verbindungen der Formel (X),



5

worin

R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

10

R^1_b und R^2_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

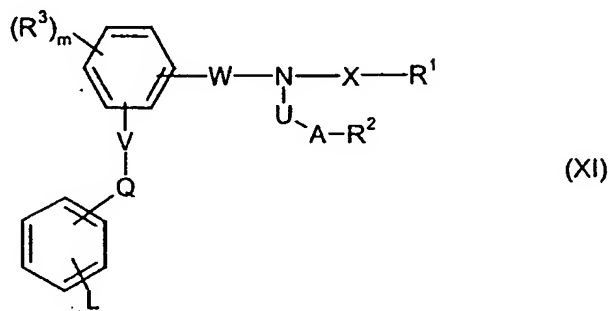
15

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

oder

[F] Verbindungen der Formel (XI)

20



worin

5 $R^1, R^2, R^3, V, Q, X, W, U, A$ und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend
 definiert haben,

L für Br, I oder die Gruppe CF_3SO_2-O steht,

10 mit Verbindungen der Formel (XII)

M-Z (XII)

worin

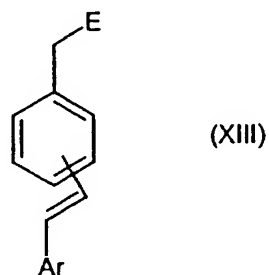
15 M für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder
 verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest oder Cycloalkylrest
 oder für einen Arylalkyl, einen Arylalkenyl- oder einen Aryl-
 alkynylrest steht,

20 Z für die Gruppierungen $-B(OH)_2$, $-CH=CH$, $-CH=CH_2$ oder
 $-Sn(nBu)_3$ steht

25 in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Ge-
 genwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart
 einer Base umgesetzt;

oder

[G] Verbindungen der Formel (XIII)

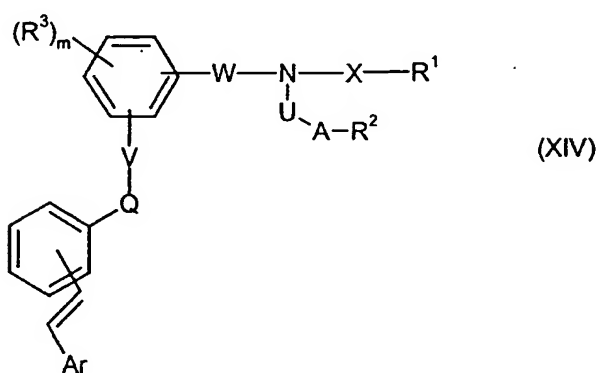


5 worin

Ar für einen Aryl oder Heteroarylrest steht,

10 E eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base
substituiert wird.

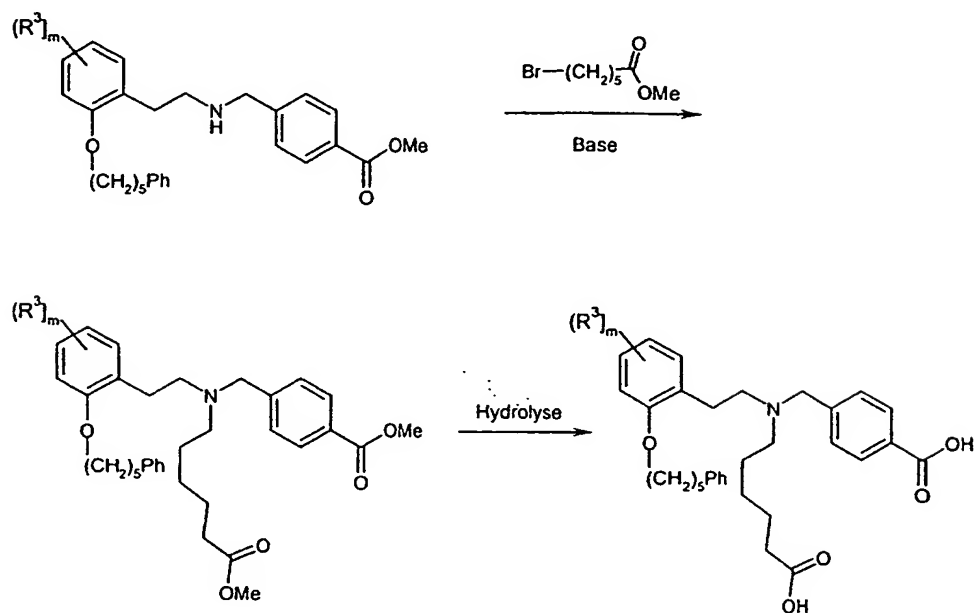
nach Verfahren D mit Verbindungen der Formel (VIII) umgesetzt und die so er-
haltenen Verbindungen der Formel (XIV)

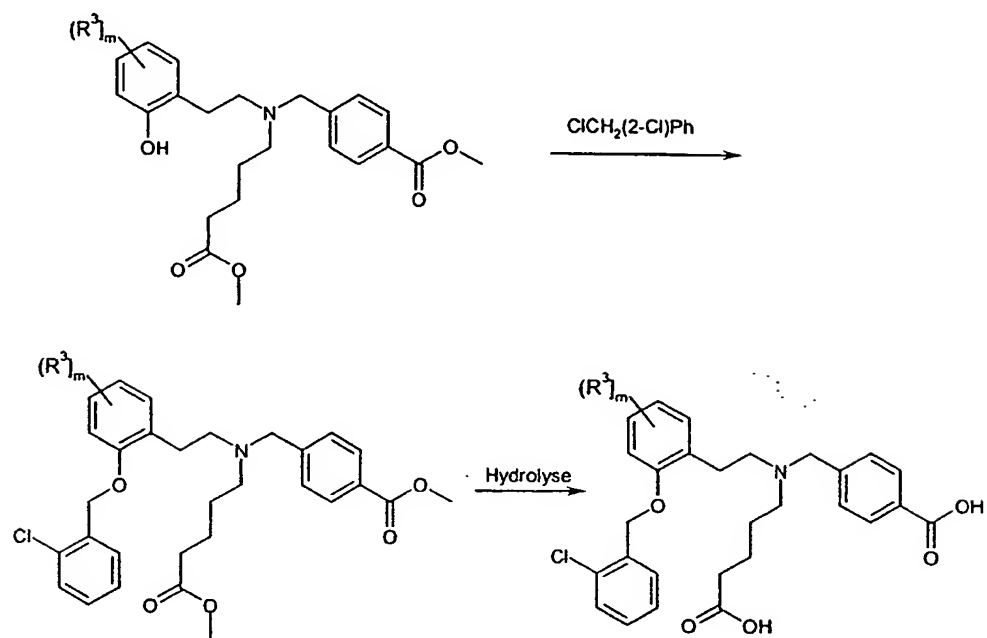


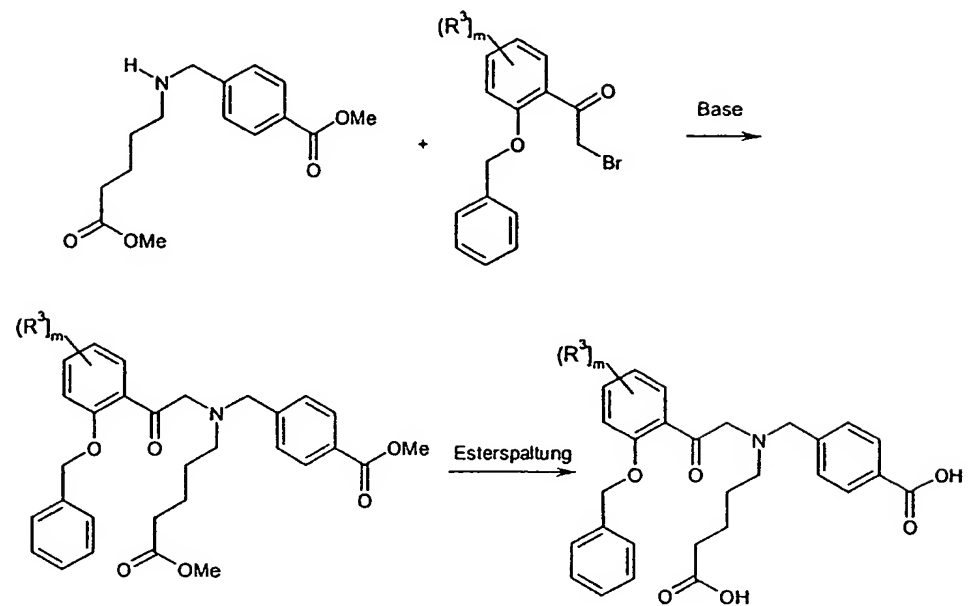
15

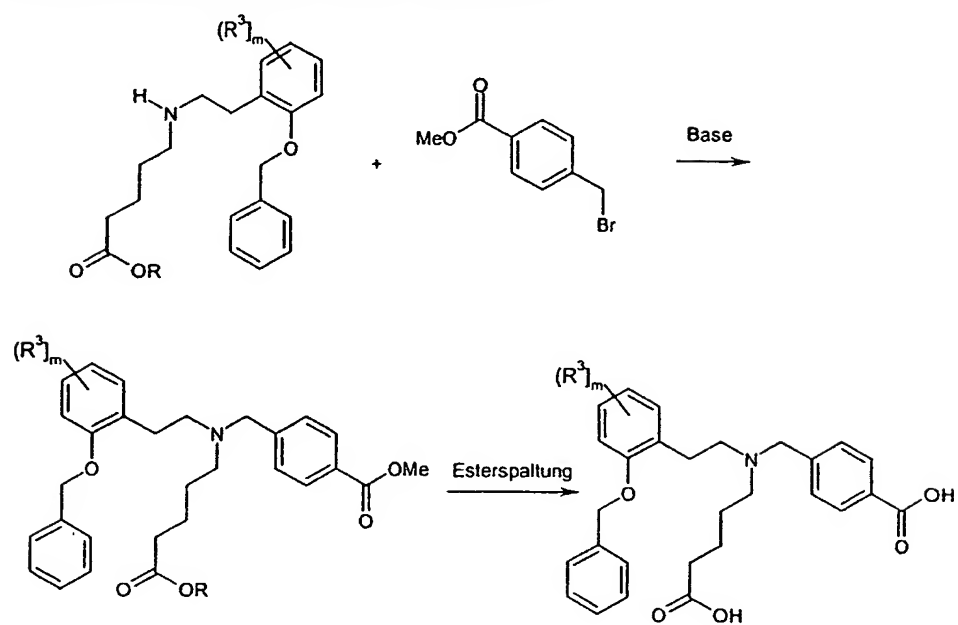
mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) werden nachstehend anhand beispielhafter, nicht einschränkender Ausführungsformen veranschaulicht:

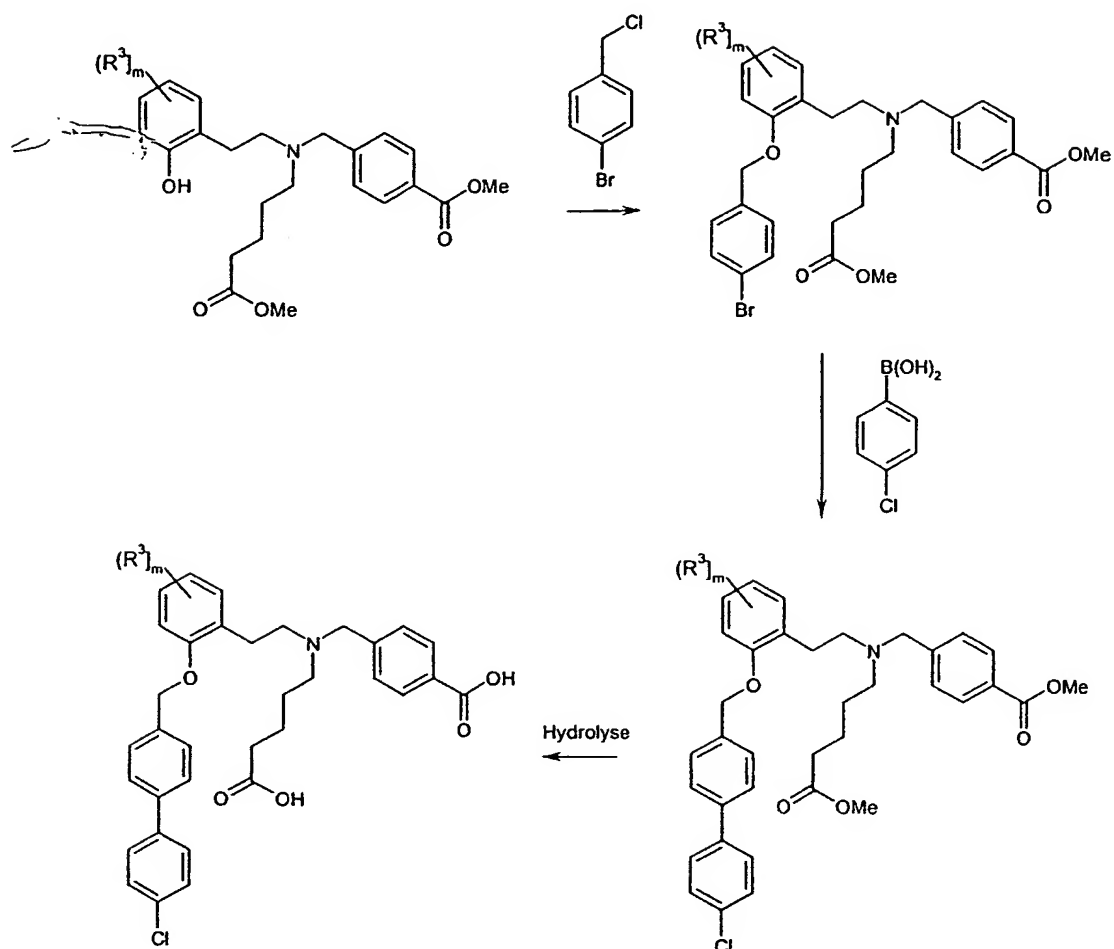
Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren A /E:

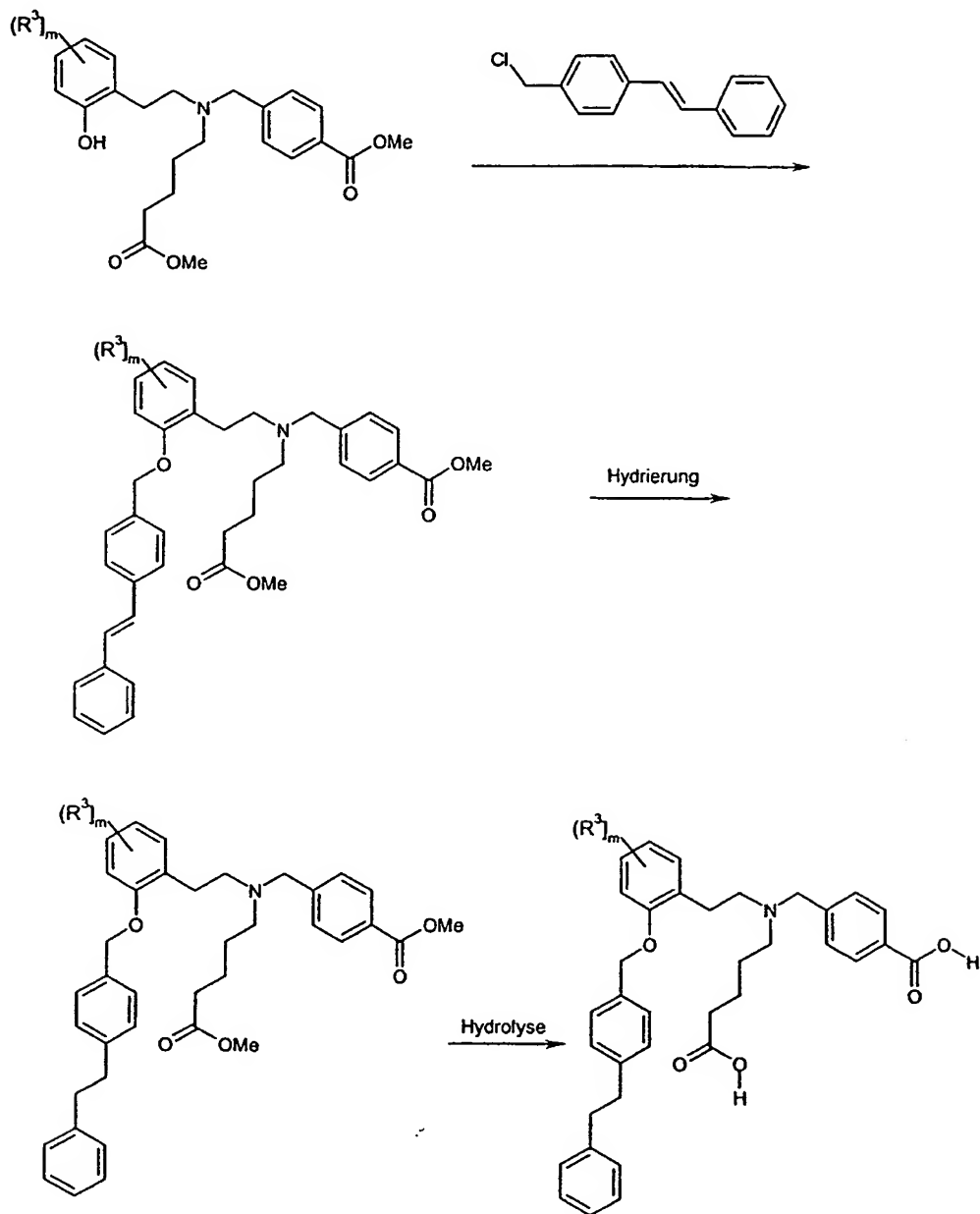
Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/E:

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren B/E:

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren C/E:

Vorzugsweise ist R = t-Bu

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/F/E

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/G/E

- 5 Alternativ kann die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) auch an einer festen Phase wie einem Polystyrolharz, insbesondere bevorzugt einem käuflich erhältlichen Wang-Polystyrolharz erfolgen. Das Harz wird hierbei zunächst in einem Lösungs-

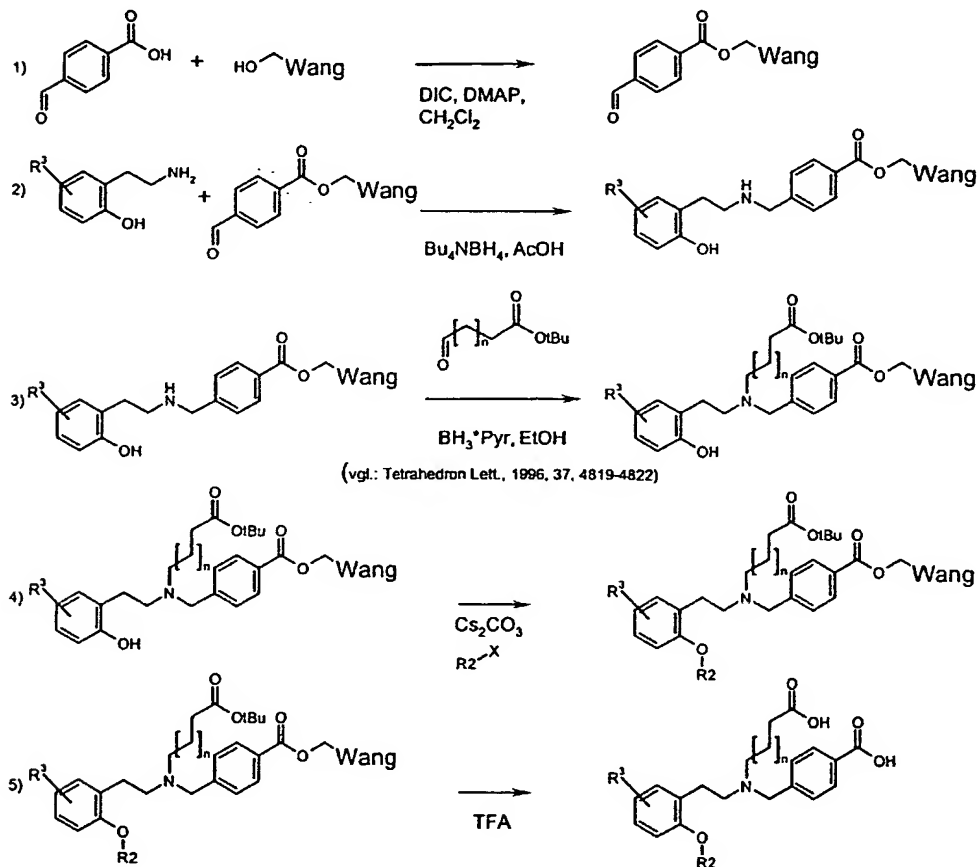
mittel wie Dimethylformamid (DMF) aufgequellt. Anschließend wird die als Ausgangsverbindung dienende entsprechende Carbonsäure durch Standardverfahren an das Harz gebunden. Beispielsweise kann die Bindung der Carbonsäure an das Harz in Gegenwart einer Base wie Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und einem
5 die Carboxyleinheit aktivierenden Reagens wie einem Säurehalogenid, beispielsweise Dichlorbenzoylchlorid, in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF) erfolgen. Es können aber auch andere herkömmlich für diesen Zweck verwendete Reagenzien eingesetzt werden. Man läßt das Reaktionsgemisch mindestens 2 Stunden, vorzugsweise 12 Stunden, besonders bevorzugt etwa 24 Stunden bei
10 Raumtemperatur und Normaldruck rühren, wobei die Carbonsäure bezüglich der Beladung der festen Phase im Überschuss, vorzugsweise im zwei- bis dreifachen Überschuß, eingesetzt wird.

Nach Entfernung gegebenenfalls nicht umgesetzter Reagenzien kann eine Derivatisierung der an das Harz gebundenen Carbonsäure erfolgen, ohne daß diese zuvor
15 vom Harz abgetrennt zu werden braucht. So kann zum Beispiel ein entsprechendes 4-Aminobenzoesäure- oder 4-Formylbenzoesäurederivat an das Harz gebunden, anschließend über aufeinanderfolgende reduktive Aminierungsreaktionen, wie sie nachstehend für die Herstellung der Verbindungen der Formel (II), (IV) und (VI)
20 beschrieben sind, zu einer Verbindung der Formel (VIII) umgesetzt werden, die dann analog zum Verfahren [D] an der festen Phase in die Zielverbindungen umgesetzt werden kann.

Die Abspaltung vom Harz erfolgt nach dem gewünschten Aufbau der Zielverbindung an der festen Phase auf herkömmliche Weise im sauren Milieu. Das vom Harz abgetrennte Produkt kann nach Entfernung gegebenenfalls anwesender Lösungsmittel
25 durch bekannte Reingungsverfahren wie beispielsweise chromatographische Verfahren gereinigt werden.

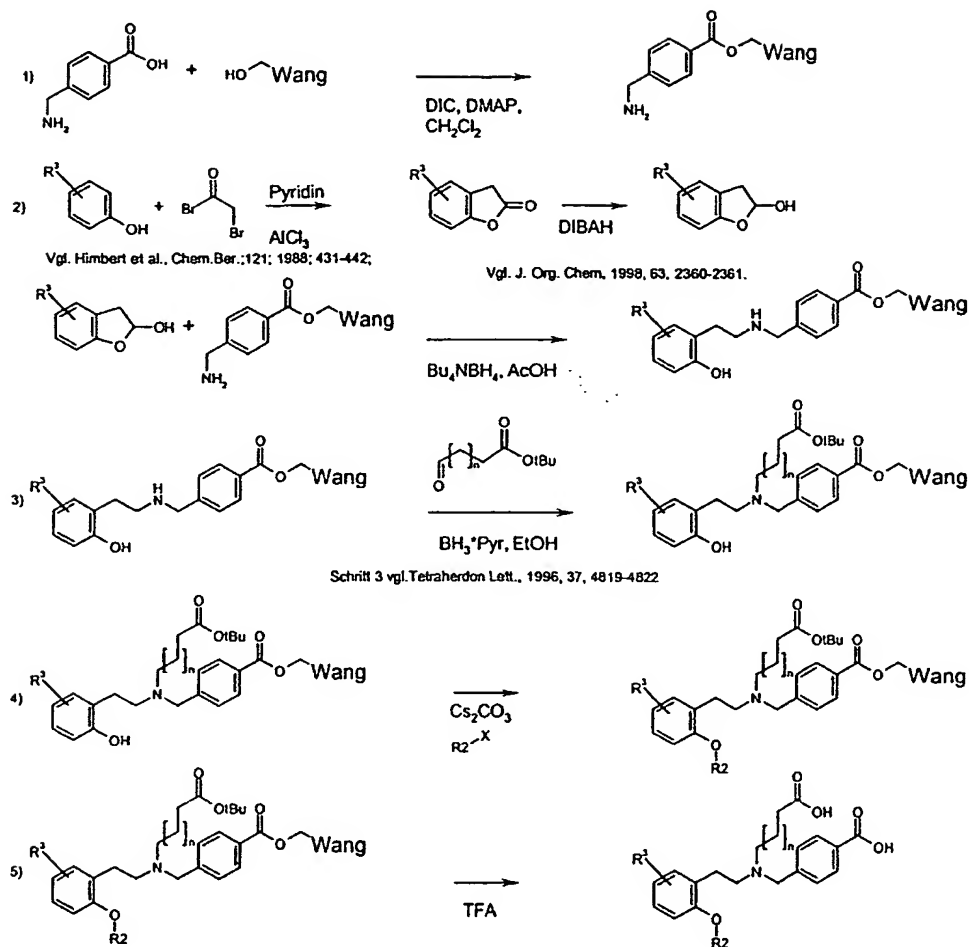
Die nachfolgenden Schemata veranschaulichen mögliche Festphasensynthesen von Verbindungen der Formel (I), wobei jedoch auch andere, dem Fachmann geläufige beziehungsweise literaturbekannte Synthesewege möglich sind:

5 Beispiel A für Festphasensynthese:



Wang steht hierbei für ein Wang-Polystyrolharz.

Beispiel B für Festphasensynthese:



5 Wang steht hierbei für ein Wang-Polystyrolharz.

Für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugte Lösungsmittel sind herkömmliche organische Lösungsmittel, welche sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern, oder Wasser. Vorzugsweise können für das erfindungsgemäße Verfahren Ether wie Diethylether, Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Petrolether, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid, oder 1,3-Dimethyl-imidazolidin-2-on, 1,3-Dimethyl-tetrahydro-

10

pyrimidin-2-on, Acetonitril, Essigsäureethylester oder Dimethylsulfoxid verwendet werden. Es ist selbstverständlich auch möglich, Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel zu verwenden.

- 5 Die für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugten Basen umfassen herkömmlicherweise für basische Reaktionen eingesetzte basische Verbindungen. Vorzugsweise können Alkalimetallhydride wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, oder Alkalimetallalkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-t.-butylat, oder Carbonate wie Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder Amide wie Natriumamid
10 oder Lithiumdiisopropylamid, oder Organolithium-Verbindungen wie Phenyllithium, Butyllithium oder Methyllithium oder Natriumhexamethyldisilazan verwendet werden.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verfahren A bis C können vorzugsweise in Acetonitril jeweils durch Reaktion der Verbindungen (II) und (III), (IV) und (V) beziehungsweise (VI) und (VII) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Et₃N, DABCO, K₂CO₃, KOH, NaOH oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von
20 0°C bis +70°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Bei den erfindungsgemäßen Verfahren A bis C wird eine Verbindung der Formel (I)
25 durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in einer der Verbindungen der Formel (III), (V) oder (VII) durch die Aminfunktion einer der Verbindungen der Formel (II), (IV) oder (VI) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei beispielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/PPh₃ aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsunobu-Reaktion).

30

Das erfindungsgemäße Verfahren D kann vorzugsweise in Acetonitril durch Reaktion der Verbindungen (VIII) und (IX) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Et₃N, DABCO, K₂CO₃, KOH, NaOH oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von
5 -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

10 Beim erfindungsgemäßen Verfahren D wird eine Verbindung der Formel (I) durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in der Verbindung der Formel (IX) durch die Hydroxy- oder Thiofunktion der Verbindung der Formel (VIII) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei beispielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/PPh₃ aktivierte
15 Hydroxyfunktion (Mitsunobu-Reaktion).

Beim erfindungsgemäßen Verfahren E wird eine Verbindung der Formel (I), bei der R¹ und R² jeweils für eine freie Carboxylfunktion stehen, durch Überführung von
20 Ester- und/oder Nitrilfunktionen der Verbindung (X) in die entsprechenden freien Carboxylfunktionen erhalten. Diese Reaktion kann beispielsweise durch Zugabe wässriger Lösungen starker Säuren wie z.B. HCl oder H₂SO₄, oder starker Basen wie z.B. NaOH, KOH oder LiOH erfolgen. Die Reaktion kann in einem der vorstehend genannten organischen Lösungsmitteln, in Wasser oder in Gemischen aus organischen Lösungsmitteln oder in Gemischen aus organischen Lösungsmitteln mit
25 Wasser durchgeführt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist beispielsweise die Durchführung der Reaktion in einem Gemisch aus Wasser und Methanol oder Dioxan. Die Reaktion kann im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen wird die Reaktion bei
30 Normaldruck ausgeführt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren F wird eine Verbindung der Formel (I) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (XI), welche eine substituierbare Gruppe L enthält, mit einer Verbindung der Gruppe (XII) in Gegenwart einer Palladiumverbin-
5 dung sowie gegebenenfalls eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe im basischen Medium dargestellt. Die Reaktion stellt formal eine reduktive Kupplung der Verbindungen der Formeln (XI) und (XII) dar, wie sie z.B. in L.S. Hegedus, Organometallics in Synthesis, M. Schlosser, Ed., Wiley & Sons, 1994, beschrieben ist.

10 Als substituierbare Gruppe L bei den Verbindungen der Formel (XI) kann beispielsweise ein Halogenrest wie Br oder I oder eine herkömmliche Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Triflatrest verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel (XII) enthalten eine reaktive Gruppe Z, welche aus der
15 Gruppe, bestehend aus $-B(OH)_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$, ausgewählt werden kann.

Als Palladiumverbindung kann eine Palladium(II)-Verbindung wie z.B. $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ oder $Pd(OAc)_2$ oder eine Palladium(0)-Verbindung wie z.B. $Pd(PPh_3)_4$ oder
20 $Pd_2(dba)_3$ verwendet werden. Falls erforderlich, können dem Reaktionsgemisch noch zusätzlich ein Reduktionsmittel wie beispielsweise Triphenylphosphin oder andere Zusatzstoffe wie beispielsweise $Cu(I)Br$, NBu_4NCl , $LiCl$ oder Ag_3PO_4 zugesetzt werden (vgl. hierzu T Jeffery, Tetrahedron lett. 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 1287-1289; S. Bräse, A. deMejere in „Metal-
25 catalyzied cross-coupling reactions“, Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166).

Die Reaktion wird in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie z.B. Na_2CO_3 , $NaOH$ oder Triethylamin durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend genannten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Ether wie beispielsweise Dimethoxyethan besonders bevorzugt sind. Die Reaktion kann im Allgemeinen in
30

einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

5

Beim erfindungsgemäßen Verfahren G werden Verbindungen der Formel (I) dadurch erhalten, dass Verbindungen der Formel (XIII), welche eine Abgangsgruppe E enthalten, mit Verbindungen der Formel (VIII) gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren D umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV) anschließend

10

hydriert.

Der erste Schritt des Verfahrens G verläuft somit analog zum Verfahren D, wobei anstatt der Verbindungen der Formel (IX) hier Verbindungen der Formel (XIII) mit den Alkoholen oder Thiolen der Formel (XIII) umgesetzt werden. Man erhält so die

15

ungesättigten Verbindungen der Formel (XIV), die durch herkömmliche Hydrierungsverfahren in die Verbindungen der Formel (I) überführt werden können.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Hydrierung der Verbindungen der Formel (XIV) mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Pd-Kohle oder

20

PtO.

Das Verfahren G kann in einem der vorstehend genannten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Bevorzugt ist hierbei Essigsäureethylester. Die Reaktion kann im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

25

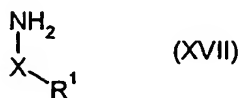
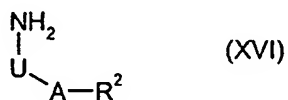
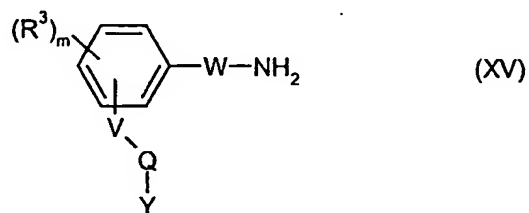
Die Amine der Formeln II, IV und VI sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

30

Die neuen Verbindungen der Formel II, IV und VI können in allgemein bekannter Weise nach folgenden Methoden erhalten werden:

a) durch Umsetzung von Aminen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII)

5

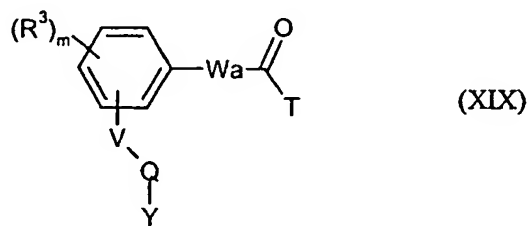
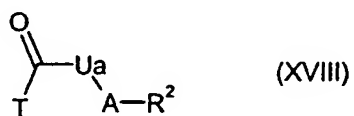


10

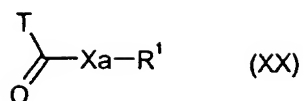
wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , m , V , Q , U , W , X , Y und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben;

15

mit Carbonylverbindungen der Formeln (XVIII), (XIX), (XX)



- 62 -



wobei

5

Ua, Wa und Xa die Bedeutung von U, W und X haben, jedoch um eine Kohlenstoffeinheit verkürzt sind, und

10

T Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylfunktion darstellt, die auch mit Ua oder Xa zu einem Cyclus verbunden sein kann,

und die anderen Reste wie vorstehend definiert sind,

15

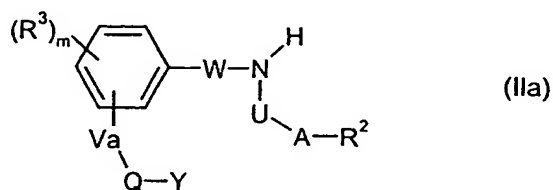
zunächst zu einer Schiffschen Base umgesetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln, wie z.B. NaBH₄, H₂/Pd/C usw. reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. H₂/Pd/C, NaCNBH₃, NaH(OAc)₃ umgesetzt (vgl. Patai, Ed., The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, S. 276-293 und die dort zitierte Literatur);

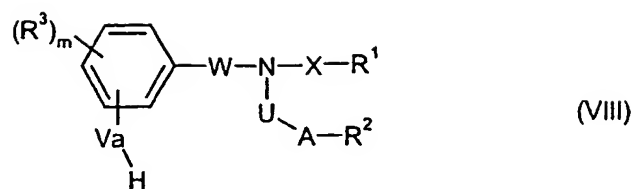
20

b) durch Umsetzung von Aminen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) mit Verbindungen der Formeln (III), (V), (VII) (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 411 bzw. die dort zitierte Literatur).

Amine der Formel (IIa) bzw. Verbindungen der Formel (VIII),

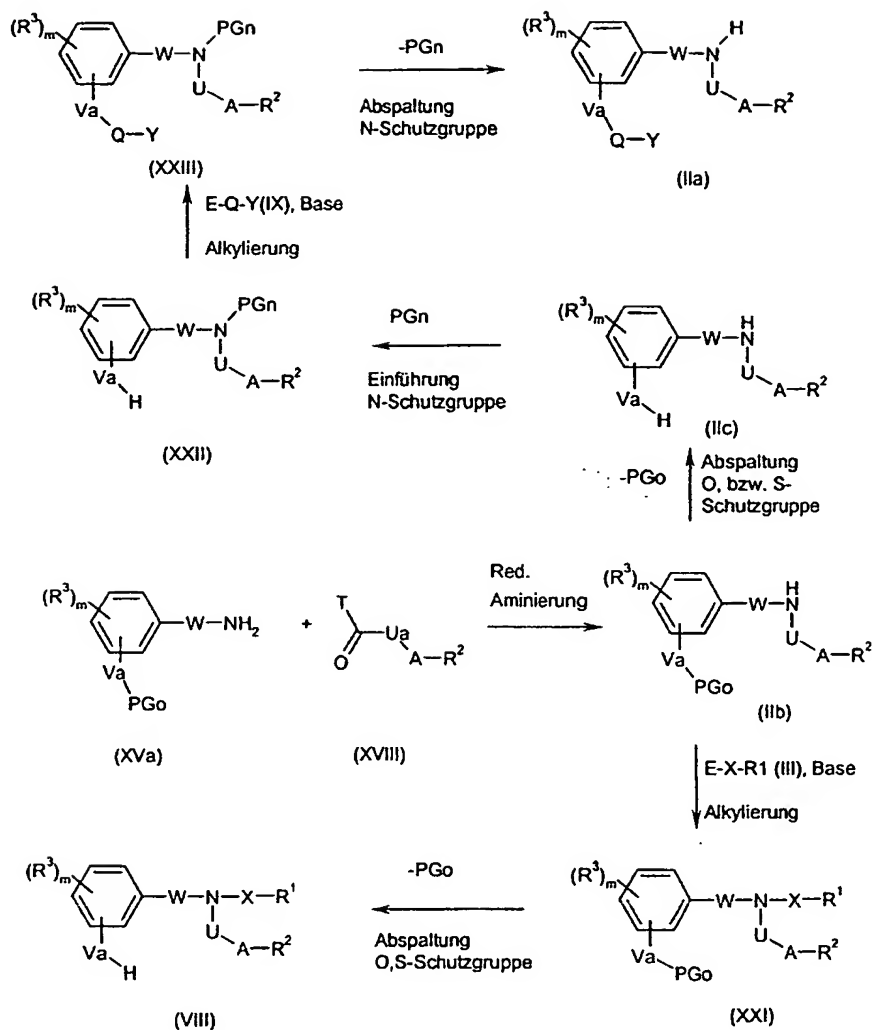
25





wobei Va für O oder S steht,

- 5 können in allgemein bekannter Weise nach folgendem Reaktionsschema erhalten werden:



- In obigem Schema steht PGo für eine gängige Phenol-, bzw. Thiophenolschutzgruppe, wie z.B. CH_3 , CH_2Ph , $CH_2CH=CH_2$, CH_2OCH_3 , $CH_2OCH_2SiMe_3$, $SiMe_3$,
 5 P^{Gn} für eine Aminschutzgruppe, wie z.B. $tBuOCO$, T für Wasserstoff oder eine C_1 - C_4 -Alkylfunktion, die auch mit Ua zu einem Cyclus verbunden sein kann, und Ua hat die Bedeutung von U , ist jedoch um eine CH_2 -Gruppe verkürzt. Die anderen Reste sind wie vorstehend definiert.

(IIb) erhält man beispielsweise, indem man zunächst (XVa) mit (XVIII) zu einer Schiffischen Base umsetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln, wie z.B. NaBH_4 , $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ usw. reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, NaCNBH_3 oder $\text{NaH}(\text{OAc})_3$ umsetzt. Die Verbindung (IIb) kann durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (III) in Gegenwart einer Base in eine Verbindung der Formel (XXI) überführt werden (vgl. Verfahren A).

Eine O- bzw. S-Schutzgruppe in (IIb) oder (XXI) kann mit einem geeigneten Reagenz abgespalten werden (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991). Steht beispielsweise in Formel (IIb) oder (XXI) –Va-PGo für –O-CH₃, so lässt sich die Methylgruppe unter Bildung des Phenols durch Bortribromid in Methylenchlorid bei –70 bis 20°C, durch Trimethylsilyliodid in Chloroform bei 25-50°C oder durch Natriumethylthiolat in DMF bei 150°C abspalten.

Eine Verbindung der Formel (XXIII) lässt sich aus der so erhaltenen Verbindung der Formel (IIc) durch Schützen der Aminofunktion (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991) und anschließende Umsetzung der so erhaltenen amingeschützten Verbindung der Formel (XXII) mit einer Verbindung der Formel (IX) erhalten (vgl. Verfahren D).

Eine N-Schutzgruppe wie in (XXII) kann nach gängigen Methoden eingeführt und wieder entfernt werden (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991). Steht in Formel (XXII) PGn beispielsweise für tBuOCO, so lässt sich die Schutzgruppe durch Reaktion des Amins mit Pyrrokohlensäure-tert. butylester in polaren oder unpolaren Lösungsmitteln bei 0°C bis 25°C einführen. Die Abspaltung der Schutzgruppe zu (IIa) kann mit zahlreichen Säuren, wie z.B. HCl, H_2SO_4 oder CF_3COOH bei 0°C bis 25°C durchgeführt werden (vgl. oben zitierte Literatur).

Substanzen der Formeln (III) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Chem. Soc. 1958, 3065).

- 5 Substanzen der Formeln (V) sind literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1757; Indian J. Chem. Sect. B 1985, 24, 1015; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1973, 92, 1281; Tetrahedron Lett. 1986, 37, 4327).
- 10 Substanzen der Formel (VII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 1959, 24, 1952; Collect. Czech. Chem. Commun 1974, 39, 3527; Helv. Chim. Acta 1975, 58, 682; Liebigs Ann. Chem. 1981, 623).
- 15 Substanzen der Formel (IX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. prakt. Chem. 1960, 341; Farmaco Ed. Sci. 1956, 378; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1984, 19, 205; Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 97. Liebigs Ann. Chem. 1954, 586, 52; EP-A-0 334 137). Insbesondere können 4-Chlormethylbiphenylverbindungen, die
- 20 einen weiteren Substituenten in 4'-Position tragen, durch Kupplung von 4-(B(OH)₂-Ph-CHO mit den entsprechenden in 4-Position substituierten Bromphenylverbindungen in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren wie beispielsweise Pd(PPh₃)₄ oder PdCl₂(PPh₃)₂ und Natriumcarbonat zu den entsprechenden Biphenylverbindungen und anschließende Reduktion zum Alkohol mit NaBH₄ und Überführung in das entsprechende Chlorid mit z.B. SOCl₂ hergestellt werden.
- 25

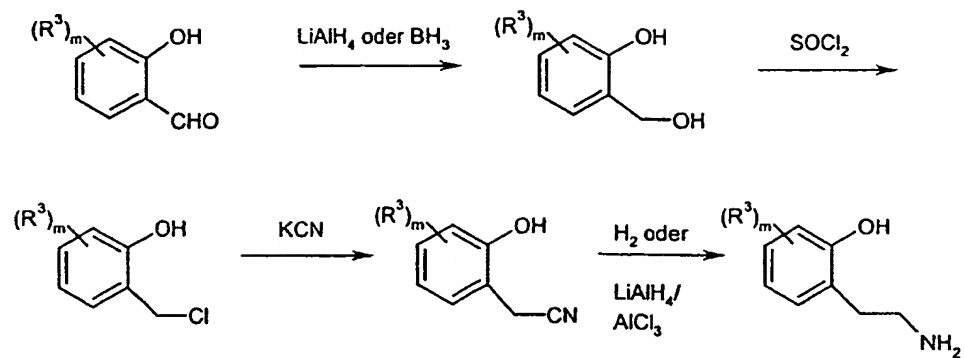
Steht in den Formeln (III), (V), (VII) und (IX) E für Halogen, können die Verbindungen auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch Umsetzung eines Alkohols mit einem Chlorierungsreagenz, wie z.B. Thionylchlorid oder Sulfurylchlorid

30 hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1274 bzw. die dort zitierte Literatur).

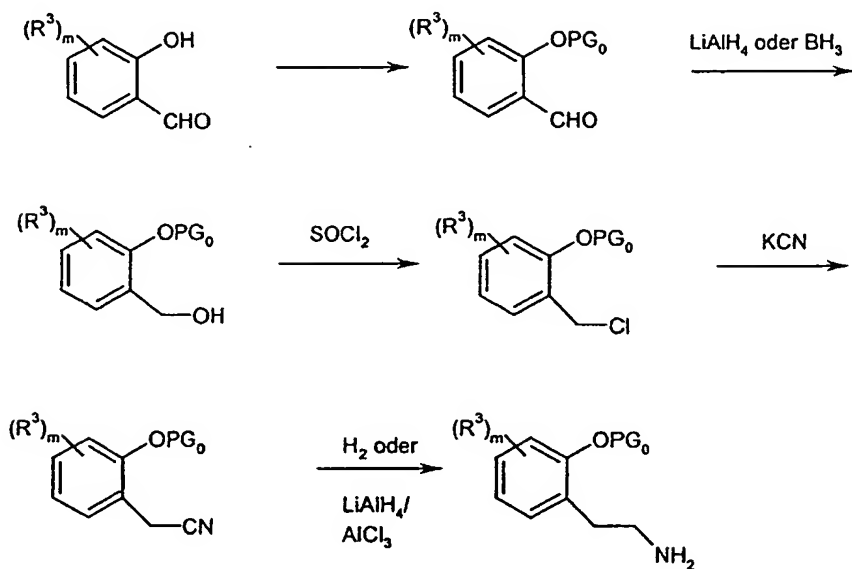
Amine der Formel (XV) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. Tetrahedron 1997, 53, 2075; J. Med. Chem. 1984, 27, 1321; WO97/29079; J. Org. Chem. 1982, 47, 5396). Beispielsweise können diese Verbindungen aus den entsprechenden Halogenidverbindungen und insbesondere Chloridverbindungen, bei denen anstatt der Reste W-NH₂ der Verbindungen der Formel (XV) eine Gruppe W'-Hal steht, wobei W' einen um ein C-Atom verkürzten Rest W darstellt, durch Substitution des Halogenidrestes durch eine Cyanogruppe unter Erhalt der entsprechenden Nitrilverbindungen und Reduktion der Nitrilgruppe oder durch Umsetzung entsprechender Aldehydverbindungen, bei denen anstatt der Reste W-NH₂ der Verbindungen der Formel (XV) eine Gruppe W'-CHO steht, wobei W' einen um ein C-Atom verkürzten Rest W darstellt, mit Nitromethan und anschließender Reduktion erhalten werden. Nachstehend sind einige beispielhafte Synthesewege für die Amine der Formel (XV) aufgeführt, wobei die angegebenen Reagenzien in der Regel nur eine von mehreren Möglichkeiten darstellen. So können beispielsweise Reduktionsreaktion von Aldehyd- zu Alkoholgruppen, Substitutionen von Alkohol- durch Halogengruppen, Substitutionen von Halogenfunktionen durch Nitrilgruppen, oder Reduktionen von Nitrilgruppen zu entsprechenden Aminogruppen mit allen herkömmlich für derartige Reaktionen eingesetzten Reaktionsmitteln durchgeführt werden (vgl. z.B. die entsprechenden Kapitel in March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 3th ed., 1985).

Bei den nachstehend aufgeführten beispielhaften Synthesewegen haben die angegebenen Reste die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert.

Syntheseweg a):

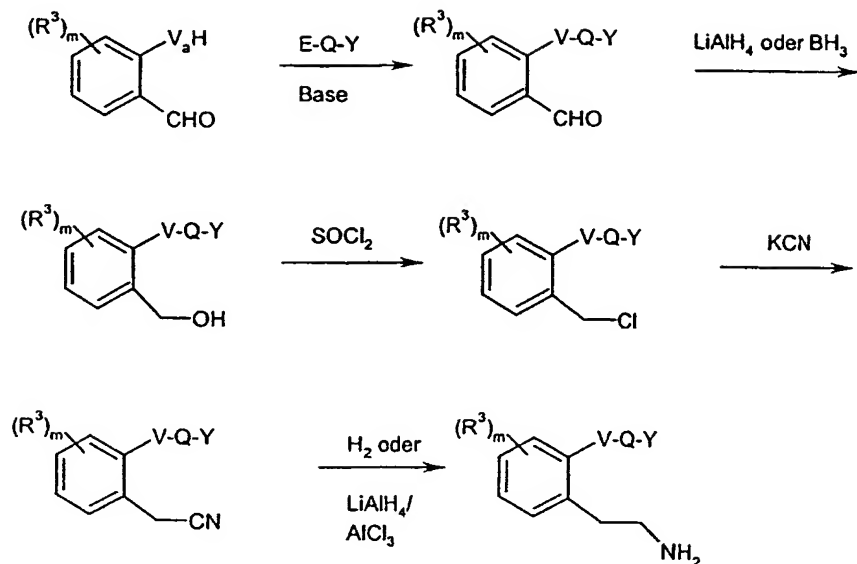


5 Syntheseweg b):



10 Dieser Syntheseweg kann beispielsweise ausgehend von käuflichem 2-Brommethyl-4-nitrophenol oder käuflicher 2-Hydroxy-3-nitrobenzoesäure oder den folgenden käuflichen oder literaturbekannten Hydroxycarbonsäuren angewendet werden:

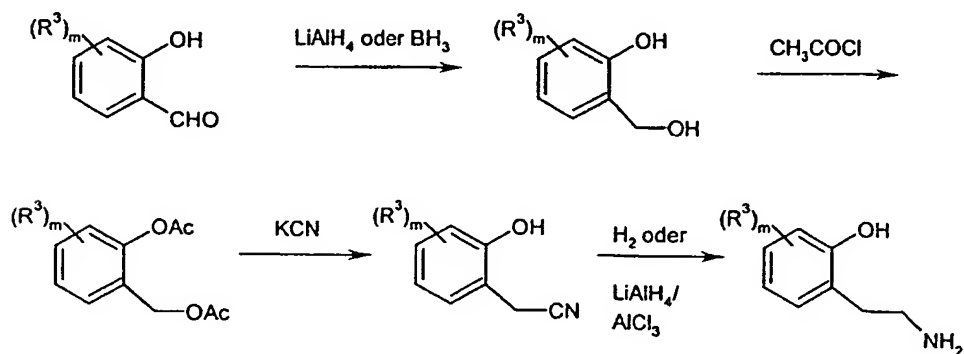
Syntheseweg c):



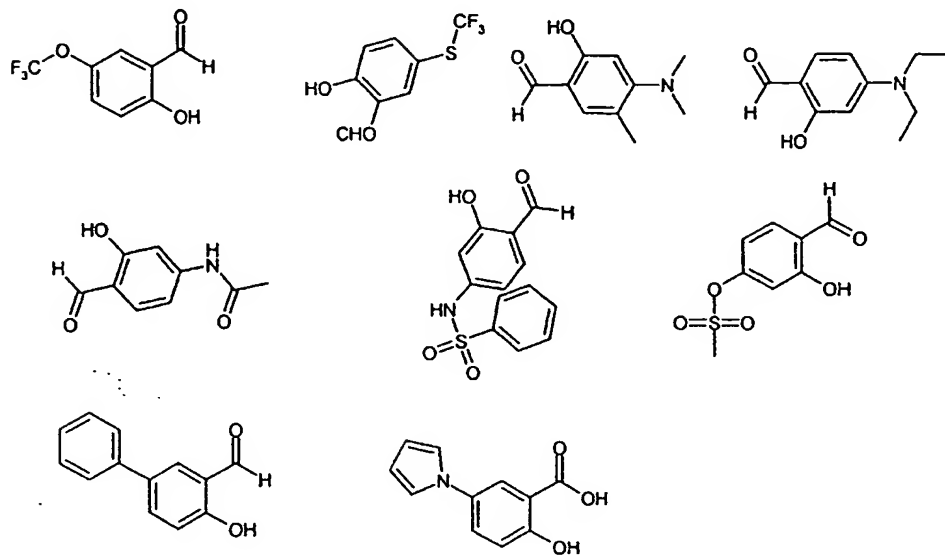
- 5 Bei den Synthesewegen a) bis d) können anstatt den Hydroxyaldehyden auch die entsprechenden Hydroxycarbonsäuren oder Hydroxycarbonsäureester eingesetzt werden. Weiterhin kann bei diesen Synthesewegen die Überführung der primären Hydroxygruppe in die Nitrilgruppe statt über das entsprechende Halogenid auch über das entsprechende Bromid, Mesylat, Tosylat oder Acetat durchgeführt werden.

10

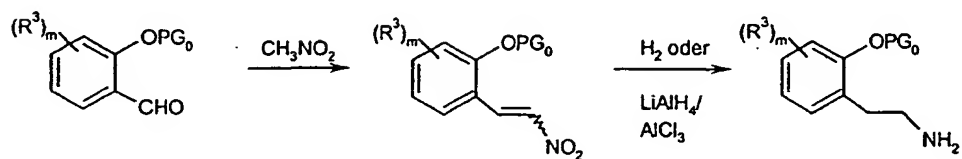
Syntheseweg d):



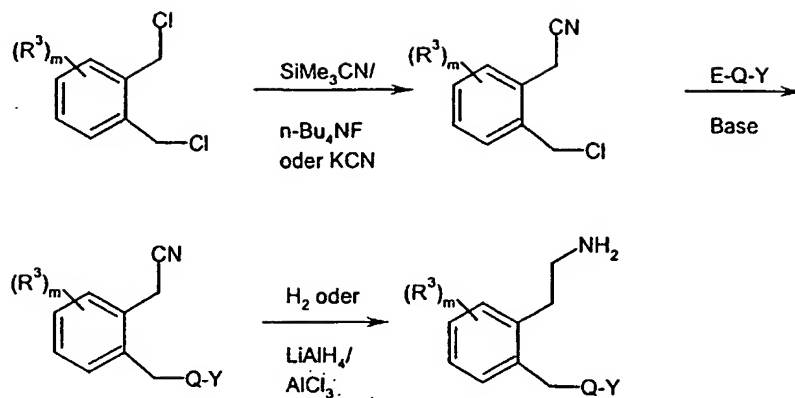
Diese Reaktion kann analog mit folgenden Grundkörpern durchgeführt werden:



5 Syntheseweg e):

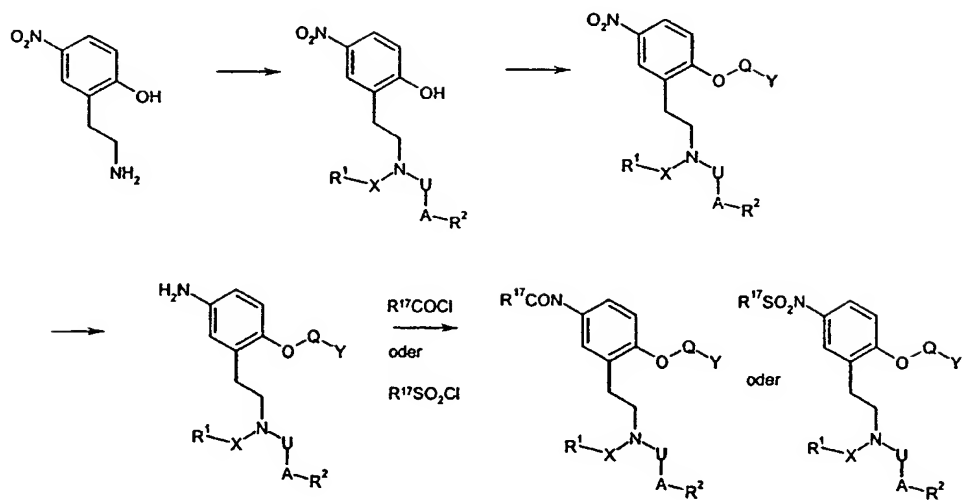


Syntheseweg f):



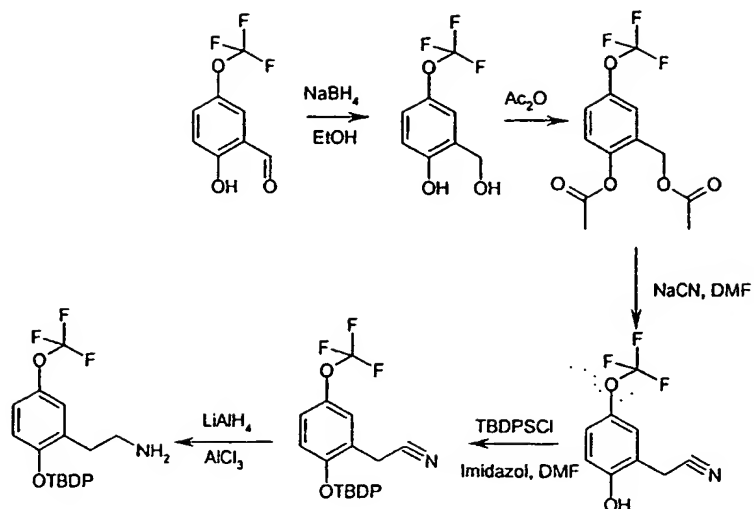
5

Syntheseweg g):



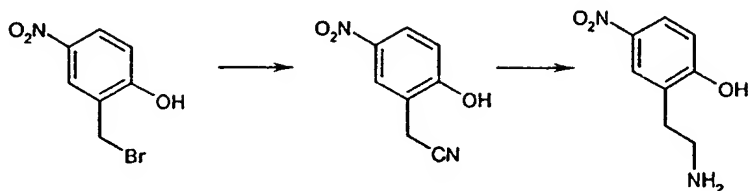
- 10 Die Ausgangsverbindung kann beispielsweise gemäß Kessler et. al., Tetrahedron Lett.1990, 31, 1275-1278, hergestellt werden.

Syntheseweg h):



5

Syntheseweg i):



- 10 Die Ausgangsverbindung ist käuflich erhältlich. Die Umsetzung kann beispielsweise in Tetrahedron Lett. 1990, 1275 beschrieben durchgeführt werden.

- Amine der Formel (XVI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 6801; Chem. Lett. 1984, 1733; J. Med. Chem. 1998, 41, 5219; DE-2059922).
- 15

Amine der Formel (XVII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 1968, 33, 1581; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 968; J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1510; J. Org. Chem. 1961, 26, 2507; Synth. Commun. 1989, 19, 1787).

- 5 Amine der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) können auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch die Reduktion eines entsprechenden Nitrils, die Umsetzung eines entsprechenden Halogenids mit Phtalimid und nachfolgender Umsetzung mit Hydrazin oder die Umlagerung von Acylaziden in Gegenwart von Wasser hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley,
10 1992, Seite 1276 bzw. die dort zitierte Literatur).

- Carbonylverbindungen der Formel (XVIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1277; Chem. Ber. 1938, 71, 335; Bull. Soc. Chim.
15 Fr. 1996, 123, 679).

- Carbonylverbindungen der Formel (XIX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden, (vgl. z.B. WO96/11902; DE-2209128; Synthesis 1995, 1135; Bull. Chem. Soc. Jpn.
20 1985, 58, 2192).

- Carbonylverbindungen der Formel (XX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. Synthesis 1983, 942; J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 8158).
25

- Carbonylverbindungen der Formeln (XVIII), (XIX) und (XX) können auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch Oxidation von Alkoholen, die Reduktion von Säurechloriden, oder die Reduktion von Nitrilen hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1270 bzw.
30 die dort zitierte Literatur).

Verbindungen der Formel (XII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. für aromatische Boronsäuren: J.Chem.Soc.C 1966, 566. J.Org.Chem., 38, 1973, 4016; oder für Tributylzinnverbindungen: Tetrahedron Lett. 31, 1990, 1347).

5

Verbindungen der Formel (XIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 17, 1994, 1919).

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt.

- 20 Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische
- 25 Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, fibrotischen Erkrankungen wie Leberfibrose oder Lungenfibrose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise
- 30 Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz sowie zur Behandlung von Glaucoma eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionen-
zuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittel-
aufnahme.

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarkteschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch intravenöse Injektion von Thiopental-Natrium narkotisiert bzw. getötet (ca. 50 mg/kg,) und entblutet. Die Arteria Saphena wird entnommen und in 3 mm breite Ringe geteilt. Die Ringe werden einzeln auf je einem triangel-förmigen, am Ende offenen Häkchenpaar aus 0,3 mm starkem Spezialdraht (Remanium®) montiert. Jeder Ring wird unter Vorspannung in 5 ml Organbäder mit 37°C warmer,

carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$: 1,4; KH_2PO_4 : 1,2; NaHCO_3 : 25; Glucose: 10; Rinderserumalbumin: 0,001%. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert, sowie parallel auf Linienschreibern
5 registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von Phenylephrin induziert.

Nach mehreren (allgemein 4) Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der unter
10 dem Einfluss der Testsubstanz erzielten Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die in der Vorkontrolle erreichte Kontraktion auf 50 % zu reduzieren (IC_{50}). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 μl . Der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %.

15

Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

Die Untersuchungen zur Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) und die erfindungsgemäßen Verbindungen mit und ohne Natriumnitroprussid sowie mit und ohne den Häm-abhängigen sGC-Inhibitor 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3*a*)-
20 chinoxalin-1-on (ODQ) wurden nach der in folgender Literaturstelle im Detail beschriebenen Methode durchgeführt: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and
25 carbon oxide. J. Mol. Med. 77 (1999): 14-23.

Die Häm-freie Guanylatcyclase wurde durch Zugabe von Tween 20 zum Probenpuffer (0,5 % in der Endkonzentration) erhalten.

30 Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird als n-fache Stimulation der Basalaktivität angegeben.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), enthält
5 sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

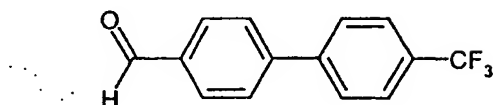
10 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

15 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere den Verbindungen der allgemeinen Formel (I), auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im Allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als
20 vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis
25 30 mg/kg Körpergewicht.

Beispiele**Ausgangsverbindungen****5 Beispiel I**

4'-(Trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-carbaldehyd



10

1 g (4,45 mmol) 1-Brom-4-(trifluormethyl)benzol und 0,73 g (4,9 mmol) 4-Formylphenylboronsäure werden in 30 ml Dimethoxyethan zusammengegeben und mit 15 ml 1M Natriumcarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von 110 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium-(0) wird 18 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, Dichlormethan und Wasser wird zugegeben, die Mischung über Extrelut filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

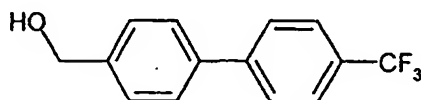
15

Ausbeute: 87 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,70 (m, 6H), 8,00 (d, 2H), 10,00 (s, 1H).

20 Beispiel II

[4'-(Trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methanol



25

970 mg (3,88 mmol) des Aldehyds I werden in Methanol gelöst und 150 mg (3,88 mmol) Lithiumaluminiumhydrid werden zugegeben, 2 Stunden bei Raumtem-

peratur gerührt, eingengt und Wasser zugegeben. Es wird 30 min gerührt und der Feststoff abfiltriert.

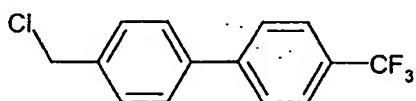
Ausbeute: 90 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1,75 (t, 1H), 4,80 (d, 2H), 7,40-7,90 (m, 8H).

5

Beispiel III

4-(Chlormethyl)-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl



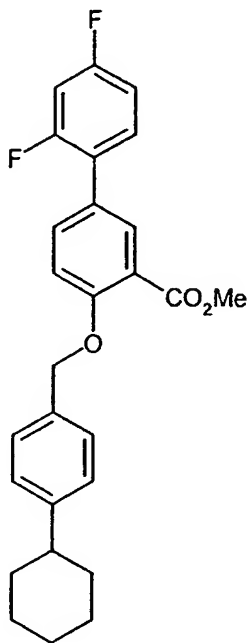
10

883 mg (3,49 mmol) des Alkohols II werden in Dichlormethan gelöst, 2,5 mL (35 mmol) POCl_3 werden zugegeben und die Lösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt.

15 Ausbeute: 85 %.

Beispiel IV

4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonsäure-methylester



5

2 g (7,57 mmol) Diflunisalmethylester (CAS 55544-0-8) und 1,66 g (7,95 mmol) 4-Cyclohexylbenzylchlorid (CAS 4463-31-4) werden zusammen mit 1,26 g (9,08 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Acetonitril zum Rückfluss erhitzt. Nach 10 Stunden wird der Ansatz eingedampft, mit Wasser und wenig Ether verrührt. Das Ungelöste wird abfiltriert. Es werden 3,13 g (95 % Ausbeute) eines blass rosa-farbenen Feststoffs erhalten.

R_f (Cyclohexan/Essigester 9:1): 0,27.

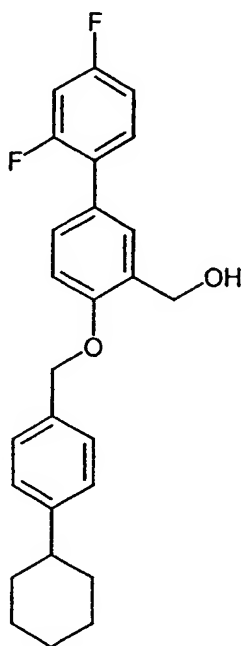
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,18-1,47 (m, 5H), 1,68-1,80 (m, 5H), 2,47-2,53 (m, 1H, überdeckt vom DMSO-Signal), 3,82 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,31-7,42 (m, 5H), 7,53-7,62 (m, 1H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,81 (m, 1H).

MS (DCI, NH₃): 454 (M+NH₄⁺).

Beispiel V

{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl} methanol

5



4,8 ml (4,8 mmol) einer 1-molaren Lösung von LiAlH_4 in Ether wird mit weiteren 20 ml Ether verdünnt. Zu dieser Lösung wird eine Lösung von 3 g (6,87 mmol) 4-
10 [(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonsäure-methylester in 20 ml Ether getropft. Dabei kommt das Reaktionsgemisch zum Sieden. Nach einer halben Stunde ohne externe Wärmezufuhr wird vorsichtig mit 40 ml einer 20 %igen Kalium-natrium-tartrat-Lösung versetzt. Es wird mit Ether verdünnt und nach kräftigem Schütteln die Etherphase abgetrennt. Nach Trocknen über Natriumsulfat,
15 Filtrieren und Einrotieren wird das Rohprodukt in heißem Cyclohexan suspendiert und anschließend abgesaugt. Es werden 2,44 g (87 % Ausbeute) eines farblosen Feststoffs erhalten.

R_f (Cyclohexan/Essigester 9:1): 0,06.

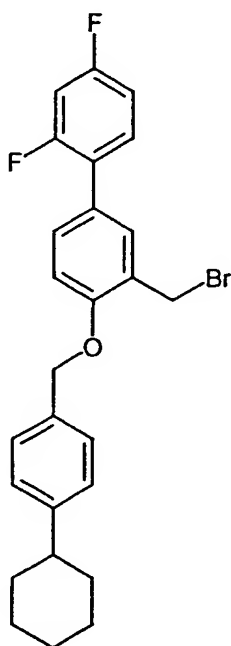
^1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 1,20-1,49 (m, 5H), 1,69-1,84 (m, 5H), 2,45-2,58 (m, 1H, überdeckt vom DMSO-Signal), 4,59 (d, 2H), 5,11 (t, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 4H), 7,47-7,58 (m, 2H).

MS (DCI, NH_3): 426,1 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

5

Beispiel VI

3'-(Brommethyl)-4'-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]-2,4-difluor-1,1'-biphenyl



10

Eine Lösung von 2,4 g (5,88 mmol) {4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl}methanol und 1,85 g (7,05 mmol) Triphenylphosphin in 30 ml Tetrahydrofuran wird mit 2,34 g (7,05 mmol) Tetrabrommethan versetzt. Dabei erwärmt sich das Reaktionsgemisch, und mit der Zeit fällt ein feiner weißer Niederschlag aus. Nach 20 Stunden wird von dem Niederschlag abfiltriert, das Filtrat einrotiert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester

15

200:1) gereinigt. Es werden 2,37 g (86 % Ausbeute) eines farblosen Feststoffs erhalten.

R_f (Cyclohexan/Essigester 4:1): 0,63.

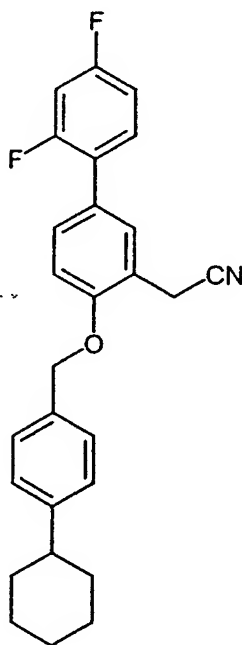
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 1,28-1,49 (m, 5H), 1,68-1,87 (m, 5H),
 5 2,47-2,60 (m, 1H, überdeckt vom DMSO-Signal), 4,73 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,17-7,63 (m, 10H).

MS (DCI, NH_3): 488 und 490 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel VII

10

{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl}acetonitril



15 0,98 ml (7,3 mmol) Trimethylsilylcyanid werden in 10 ml Acetonitril gelöst und mit 7,3 ml (7,3 mmol) einer 1-molaren Lösung von Tetra-n-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach zwei Minuten wird eine Lösung von 2,3 g (4,88 mmol) 3'-(Brommethyl)-4'-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]-2,4-difluor-1,1'-biphenyl

in 10 ml Acetonitril hinzugefügt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene einrotiert und der Rückstand mit einem Gemisch aus Phosphatpufferlösung (pH 5,5) und Cyclohexan unter starkem Rühren suspendiert. Nach Absugen des Feststoffs werden 1,93 g (95 % Ausbeute) eines hell beigen Feststoffs erhalten.

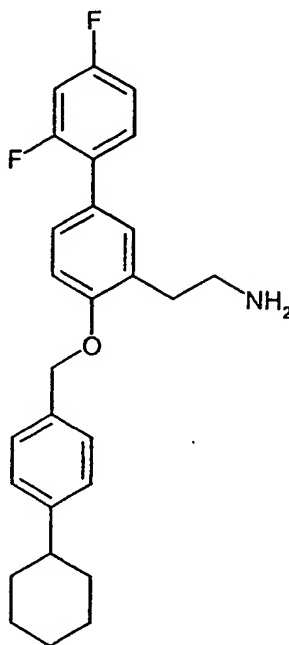
R_f (Cyclohexan/Essigester 4:1): 0,34.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 1,27-1,49 (m, 5H), 1,68-1,83 (m, 5H), 2,45-2,59 (m, 1H, überdeckt vom DMSO-Signal), 3,96 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,13-7,61 (m, 10H).

MS (DCI, NH_3): 435,1 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel VIII

2-{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl}ethylamin



5

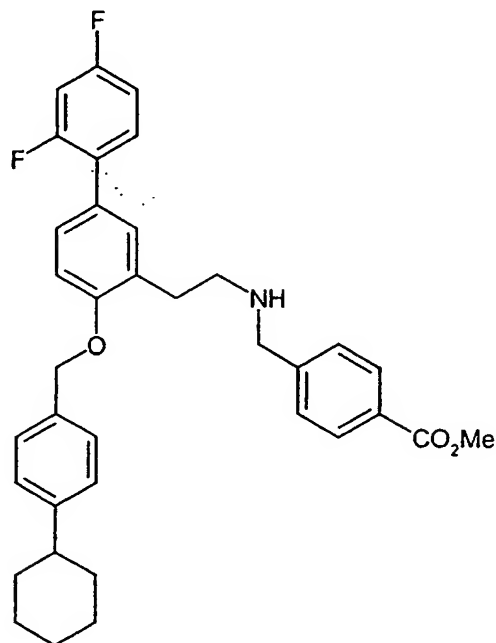
Eine Lösung von 1,65 g (3,96 mmol) {4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl}acetonitril in 30 ml Tetrahydrofuran (THF) wird mit 4 ml (7,93 mmol) einer 2-molaren Boran-Dimethylsulfid-Komplex-Lösung in THF versetzt. Es wird 10 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und nochmals kurz (ca. 5 Minuten) zum Rückfluss erhitzt.. Nach dem Erkalten wird mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einrotieren werden 1,65 g (98 % Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,23-1,43 (m, 7H), 1,68-1,81 (m, 5H), 2,47-2,53 (m, 1H, überdeckt vom DMSO-Signal), 2,70-2,81 (m, 4H), 5,11 (s, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,24-7,39 (m, 7H), 7,49-7,57 (m, 1H).

Beispiel IX

4- [[[2-{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl]ethyl}amino]-methyl]benzoesäure-methylester



1,6 g (3,8 mmol) 2-{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl}-ethylamin und 0,56 g (3,42 mmol) 4-Formylbenzoesäure-methylester werden in 50 ml Toluol 30 Minuten am Wasserabscheider gekocht. Anschließend wird das Toluol am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird in 20 ml Methanol aufgenommen unter Eiskühlung mit 0,22 g (5,69 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 30 Minuten wird mit Phosphatpuffer-Lösung neutralisiert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einrotieren wird das Produkt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester 3:1) isoliert. Es werden 1,58 g (73% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

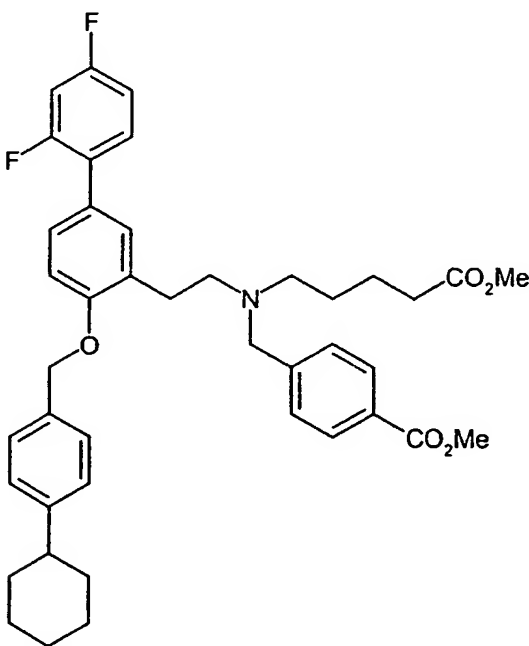
R_f (Cyclohexan/Essigester 1:1): 0,25.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 1,27-1,43 (m, 6H), 1,65-1,89 (m, 5H), 2,49-2,57 (m, 1H, überdeckt vom DMSO-Signal), 2,70-2,83 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 7,06-7,57 (m, 12H), 7,84 (d, 2H).

5 MS (ESI): 570 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1139 ($2\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel X

10 4-{{[(2-{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl}ethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäure-methylester



15 Ein Gemisch von 1,55 g (2,72 mmol) 4-{{[(2-{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl}ethyl)amino]methyl}benzoesäure-methylester, 0,64 g (3,26 mmol) Bromvaleriansäure-methylester und 0,35 g (3,26 mmol) Natriumcarbonat wird in 20 ml Butyronitril zum Rückfluss erhitzt. Nach 30 Stunden wird der Ansatz eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und mit Ether

extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Filtration und Einrotieren wird das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester 10:1) gereinigt. Es werden 1,3 g (70 % Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

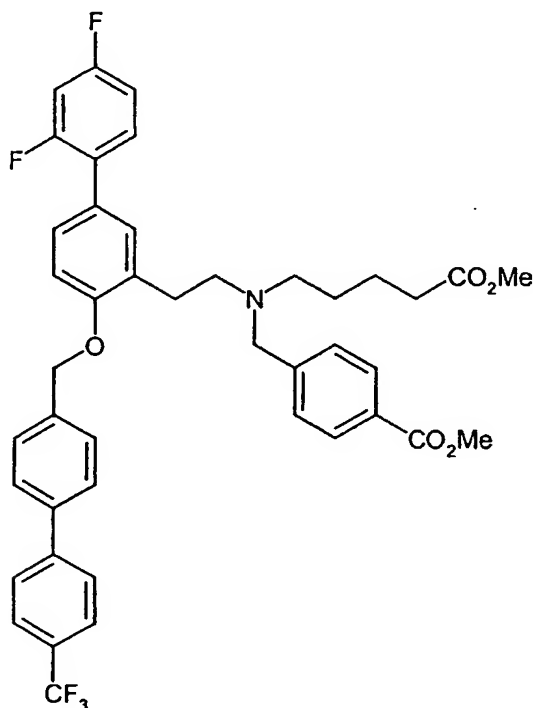
5 R_f (Cyclohexan/Essigester 1:1): 0,74.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 1,32-1,42 (m, 9H), 1,68-1,81 (m, 5H), 2,12-2,18 (m, 2H), 2,40-2,67 (m, 5H, teilweise überdeckt vom DMSO-Signal), 2,72-2,83 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 7,07-7,20 (m, 4H), 7,27-7,37 (m, 7H), 7,43-7,56 (m, 1H), 7,81 (d, 2H).

10 MS (ESI): 684 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel XI

15 4-[[[2-(2',4'-Difluor-4-[[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methoxy}-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl](5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoesäure-methylester



Ausgehend von 4-(Chlormethyl)-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl (Bsp. III) und Di-
flunisalmethylester (CAS 55544-0-8) wird analog zu den in den Beispielen IV bis X
beschriebenen Reaktionen 4-{{[2-(2',4'-Difluor-4-{[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-
4-yl]methoxy}-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl](5-methoxy-5-oxopentyl)amino)methyl}-
benzoesäure-methylester hergestellt.

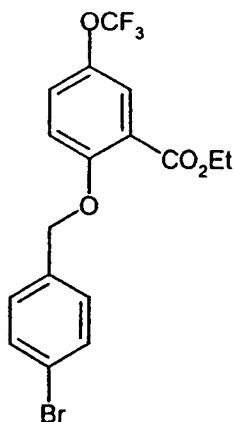
R_f (Cyclohexan/Essigester 1:1): 0,73.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,40 (m, 4H), 2,12 (t, 2H), 2,42 (t, 2H),
2,61-2,70 (m, 2H), 2,78-2,87 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,17
(s, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 5H), 7,43-7,56 (m, 3H), 7,71-7,91 (m, 8H).

MS (ESI): 746 (M+H⁺).

Beispiel XII

2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)benzoesäure-methylester



Eine Lösung von 128 g (542,04 mmol) Ethyl-2-hydroxy-5-trifluormethoxy-benzoat
und 162 g (650,45 mmol) 4-Brombenzylbromid in 1792 ml Acetonitril wird mit
187 g (1355,11 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und unter Argon 12 h
zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen und Entfernen des Lösungsmittels wird das
erhaltene Rohprodukt mittels Flashsäulenchromatographie gereinigt (Cyclohexan/-

Essigester 10:1 zu 2:1) und man erhält 180 g (429,40 mmol, 79 % Ausbeute) eines farblosen Feststoffs.

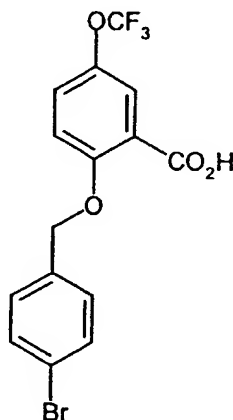
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,63-7,49 (4H, m), 7,42 (2H, d), 7,30 (1H, d), 5,19 (2H, s), 4,28 (2H, q), 1,24 (3H, t).

5 MS (DCI, NH_3): 436/438 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel XIII

2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluoromethoxy)benzoesäure

10



Eine Lösung von 8,4 g (20,04 mmol) 2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluoromethoxy)-benzoesäure-ethylester in 100 ml Dioxan und 45 ml Wasser wird mit 20 ml einer 45 %igen Lösung von NaOH in Wasser versetzt und 2 Stunden lang bei 90°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Dioxan abgezogen und die wässrige Phase wird mit 1-molarer Salzsäure angesäuert. Dabei fällt das Produkt aus, das abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Es werden 6,75 g (17,26 mmol, 86 % Ausbeute) eines weißen Feststoffs erhalten.

15

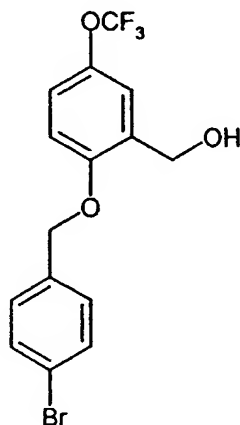
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,63-7,53 (3H, m), 7,52-7,41 (3H, m), 7,27 (1H, d), 5,21 (2H, s).

20

MS (DCI, NH_3): 408,1 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel XIV

[2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]methanol



5

In eine Lösung von 6,75 g (17,26 mmol) 2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)benzoesäure in 100 ml THF werden langsam bei RT 2,16 ml (21,57 mmol) einer Boran-Dimethylsulfid-Komplex-Lösung (10 Molar) zugetropft und über Nacht nachgerührt. Die Reaktionslösung wird mit Methanol gequenscht, auf 1/3 des Volumens eingeeengt und mit Diethylether verdünnt. Anschließend wird die organische Phase mit einer ges. NaHCO₃-Lösung, ges. NH₄Cl-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt. Es werden

10

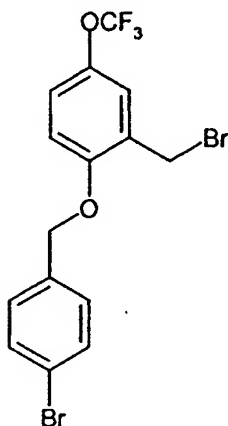
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,51 (2H, d), 7,37-7,19 (4H, m), 6,86 (1H, d), 5,04 (2H, s), 4,71 (2H, s).

15

MS (DCI, NH₃): 394,1 (M+NH₄⁺).

Beispiel XV

1-[(4-Brombenzyl)oxy]-2-(bromomethyl)-4-(trifluormethoxy)benzol



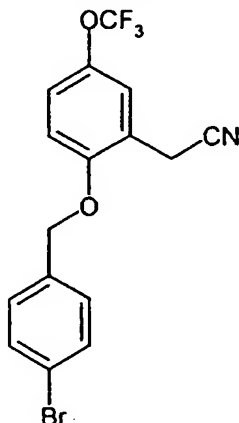
5 Eine Lösung von 6,15 g (23,47 mmol) Triphenylphosphin und 7,78 g (23,47 mmol) Tetrabrommethan in 200 ml THF wird mit einer Lösung von 5,9 g (15,64 mmol) [2-
10 [(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]methanol in 100 ml THF versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz zur Trockene eingedampft, in Essigester aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Anschließend wird die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, bis zur Trockene eingedampft und das
15 erhaltene Produkt durch Flashchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester: 1:1) isoliert. Es werden 3,8 g (8,63 mmol, 55% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,54 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,28-7,20 (1H, m, teilweise verdeckt von CDCl_3), 7,12 (1H, dd), 6,87 (1H, d), 5,10 (2H, s), 4,51 (2H, s).
15

MS (DCI, NH_3): 458 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 475 ($\text{M}+\text{N}_2\text{H}_7^+$).

Beispiel XVI

[2-[(4-Bromobenzyl)oxy]-5-(trifluoromethoxy)phenyl]acetonitril



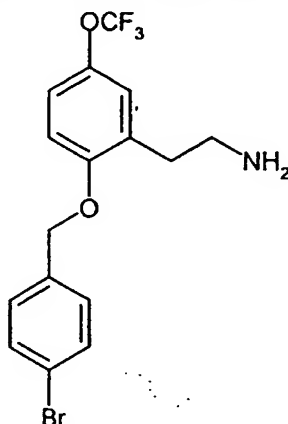
5 Zu einer Lösung von 3,80 g (8,64 mmol) 1-[(4-Brombenzyl)oxy]-2-(brommethyl)-4-(trifluormethoxy)benzol in 40 ml trockenem Acetonitril werden 1,62 ml (12,95 mmol) Trimethylsilylcyanid und 12,95 ml (12,95 mmol) einer 1-*N*-Tetra-n-butylammoniumfluoridlösung in THF langsam zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz bis zur Trockene einrotiert und das erhaltene Rohprodukt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Essigester 10:1)

10 aufgereinigt. Es werden 3,32 g (8,59 mmol, 99 % Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

MS (CI, pos): 403,3 ($M+NH_4^+$).

Beispiel XVII

2-[2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]ethylamin



5 In eine Lösung von 1 g (2,59 mmol) [2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)-phenyl]acetonitril in 20 ml THF werden langsam bei RT 0,52 ml (5,18 mmol) einer Boran-Dimethylsulfid-komplex-Lösung (10 Molar) zugetropft und über Nacht nachgerührt. Die Reaktionslösung wird mit Methanol gequenscht, auf 1/3 des Volumens eingengt und mit Diethylether verdünnt. Anschließend wird die organische Phase mit einer ges. NaHCO₃-Lösung, ges. NH₄Cl-Lösung und ges. NaCl-Lösung ge-

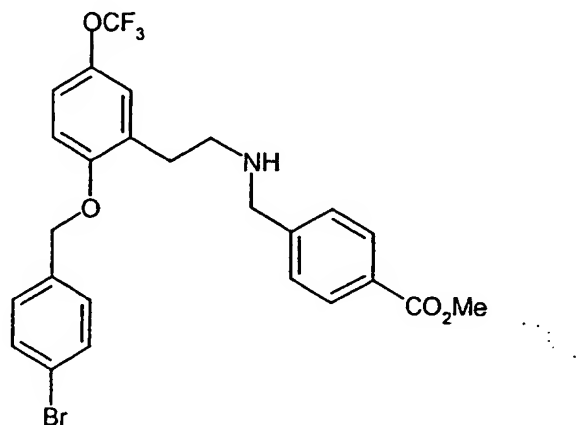
10 waschen, über MgSO₄ getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Es werden 320 mg (0,82 mmol, 31% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,52 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,03 (2H, d), 6,83 (1H, d), 5,01 (2H, s), 2,98 (2H, t), 2,79 (2H, t).

MS (DCI, NH₃): 407 (M+NH₄⁺), 389,8/391,7 (M+H⁺).

Beispiel XVIII

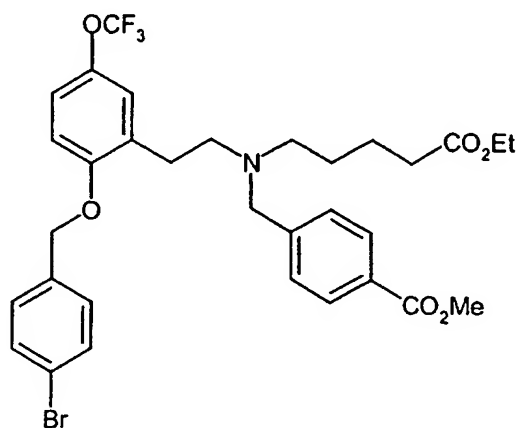
Methyl-4-[(2-[2-[(4-bromobenzyl)oxy]-5-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl)-amino)methyl]benzoat



- 5 Nach Zugabe von 0,245 ml (4,27 mmol) Essigsäure bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 1 g (2,56 mmol) 2-[2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]-ethylamin und 350 mg (2,14 mmol) 4-Formylbenzoesäure-methylester in 10 ml Methanol wird die Reaktionslösung 3 Stunden bei 65°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt und mit 270 mg (4,27 mmol) Natrium-
- 10 cyanoborhydrid und 0,245 ml (4,27 mmol) Essigsäure versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit 1-N-HCl auf pH 1 angesäuert und anschließend mit 1-N-NaOH-Lösung auf pH 11 eingestellt. Nach Zugabe von 20 ml Wasser wird mit Essigester extrahiert, das organische Extrakt wird mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wird das
- 15 Lösemittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Flash-chromatographie (Cyclohexan/Essigester 10:2) gereinigt. Es werden 690 mg (1,28 mmol, 60 % Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,88 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,43-7,32 (4H, m), 7,21-7,11 (2H, m), 7,08 (1H, d), 5,09 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,78 (2H, s), 2,82-2,67 (4H m).
- 20 MS (ESI): 538/540 (M+H⁺).

Beispiel XIX

4-{{2-[2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}(5-ethoxy-5-oxo-pentyl)amino)methyl}benzoesäure-methylester



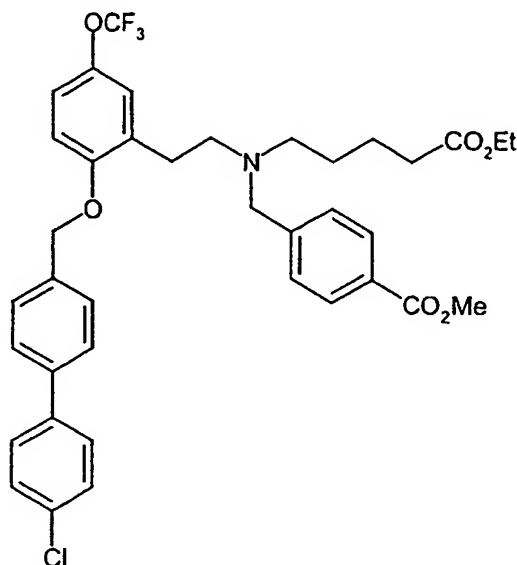
- 5 Eine Lösung von 690 mg (1,28 mmol) 4-[(2-[2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl)amino)methyl]benzoesäure-methylester und 290 mg (1,41 mmol) 5-Bromvaleriansäure-methylester in 10 ml Acetonitril wird mit 160 mg (1,54 mmol) wasserfreiem Natriumcarbonat versetzt und 12 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz eingedampft, mit Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Filtration und Einengen wird das Produkt durch Flashchromatographie (Cyclohexan/Essigester 10:1) gereinigt. Es werden 560 mg (0,84 mmol, 65 % Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,81 (2H, d), 7,54 (2H, d), 7,37-7,25 (4H, m), 7,21-7,11 (2H, m), 7,08-6,99 (1H, m), 5,01 (2H, s), 4,01 (2H, q), 3,82 (3H, s), 3,60 (2H, s), 2,82-2,69 (2H, m), 2,67-2,54 (2H, m), 2,39 (2H, t), 2,12 (2H, t), 1,46-1,28 (4H, m), 1,19 (3H, t).

MS (ESI): 666/668 (M+H⁺).

Beispiel XX

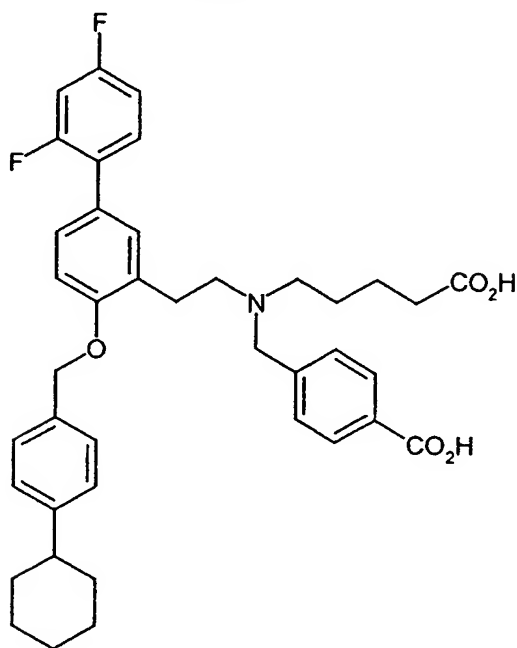
4-{{2-[2-[(4'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]-ethyl}(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino)methyl}benzoesäure-methylester



- 5 100 mg (0,15 mmol) 4-{{2-[2-[(4-Brombenzyl)oxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]-ethyl}(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino)methyl}benzoesäure-methylester werden in 2 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und unter Argon mit 29 mg (0,18 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure, 8 mg (0,01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und mit 170 µl einer 2-molaren Na₂CO₃-Lösung in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch
- 10 wird anschließend 12 h unter Rückfluss gerührt. Nachfolgend wird der Ansatz abgekühlt und über 3g Extrelute filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und einrotiert. Das erhaltene Produkt wird durch Säulenchromatographie (Gradient: Cyclohexan zu Cyclohexan/Essigester 2:1) gereinigt. Es werden 71 mg (0,10 mmol, 67 % Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.
- 15 R_f (Cyclohexan/Essigester 2:1): 0,48.
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,79 (2H, d), 7,68 (4H, t), 7,51 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,24-7,12 (3H, m), 5,10 (2H, s), 3,98 (2H, q), 3,80 (3H, s), 3,59 (2H, s), 2,89-2,71 (2H, m), 2,69-2,56 (2H, m), 2,39 (2H, t), 2,11 (2H, t), 1,47-1,29 (4H, m), 1,10 (3H, t).
- 20 MS (ESI): 698 (M+H⁺).

Synthesebeispiele**Beispiel 1**

4-{{{(4-Carboxybutyl)(2-{4-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl}ethyl)amino)methyl}benzoesäure



Eine Lösung von 1,2 g (1,75 mmol) 4-{{{(2-{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]-2',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-yl}ethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino)methyl}benzoesäure-methylester in einem Gemisch aus jeweils 5 ml Tetrahydrofuran und Methanol wird mit 20 ml 2-molarer Natronlauge versetzt und auf 60-70°C erwärmt. Nach acht Stunden lässt man auf Raumtemperatur kommen. Es wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 5 angesäuert, etwas Essigester hinzugefügt und einige Minuten bei gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und nacheinander mit Wasser, wenig THF und Ether gewaschen. Es werden 0,95 g (83 % Ausbeute) eines weissen Feststoffs erhalten.

Schmelzpunkt: > 240°C.

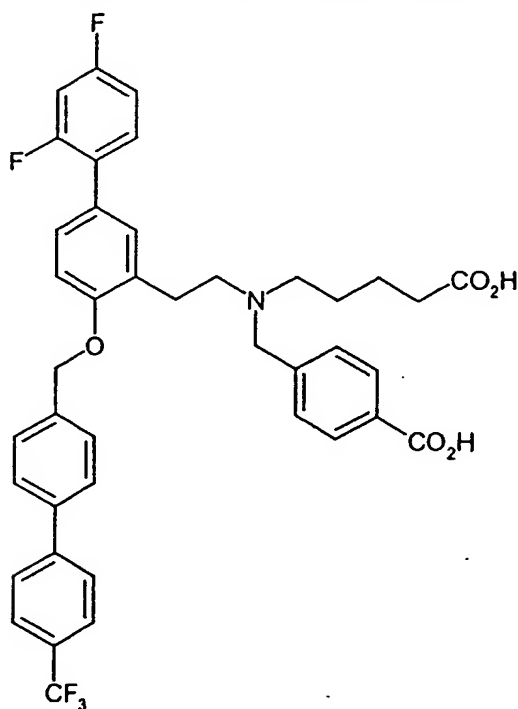
R_f (Essigester/Methanol 10:1): 0,18.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 1,19-1,43 (m, 9H), 1,68-1,78 (m, 5H), 2,09 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,48 (m, 1H, überdeckt vom DMSO-Signal), 2,62 (dd, 2H), 2,78 (dd, 2H), 3,61 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,08-7,20 (m, 4H), 7,28-7,32 (m, 7H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,80 (d, 2H), 12,23 (breit, 2H).

5 MS (ESI): 656,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 2

4-(((4-Carboxybutyl)[2-(2',4'-difluor-4-[[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-methoxy}-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure



10

Analog wie für Bsp. 1 beschrieben werden aus 570 mg (0,76 mmol) 4-[[[2-(2',4'-Difluor-4-[[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methoxy}-1,1'-biphenyl-3-yl)ethyl]-(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoesäure-methylester 360 mg (66 % Ausbeute) Produkt als weisser Feststoff erhalten.

15

Schmelzpunkt: $>240^\circ\text{C}$.

R_f (Essigester/Methanol 10:1): 0,18.

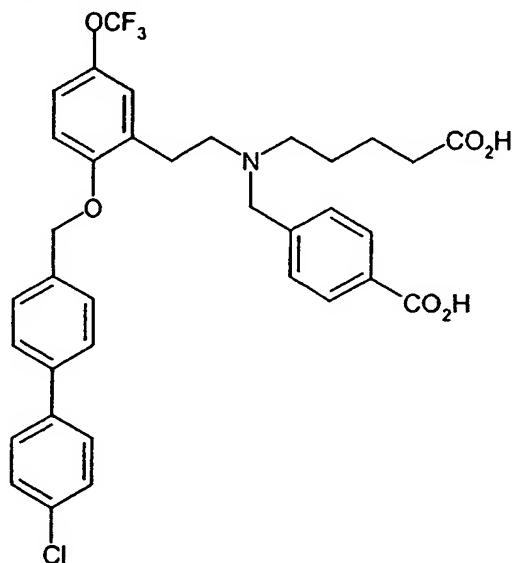
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 1,42 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 5H), 7,48-7,53 (m, 3H), 7,70-7,90 (m, 8H), 12,36 (breit, 2H).

MS (ESI): 718,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

Beispiel 3

4-[[[(4-Carboxybutyl){2-[2-[(4'-chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}amino)methyl]benzoesäure



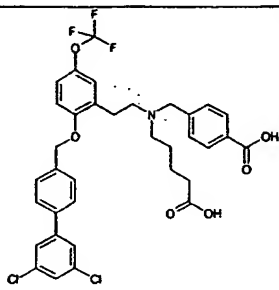
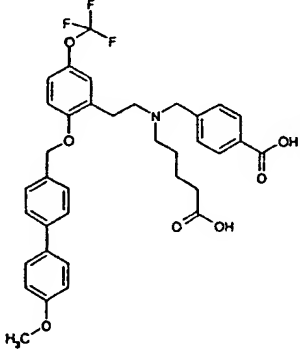
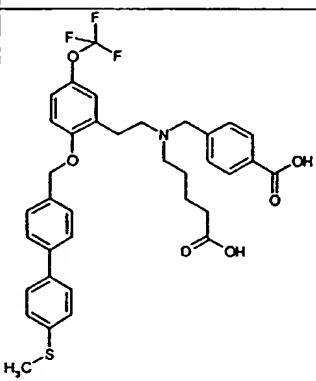
- 10 Eine Lösung von 53 mg (0,08 mmol) 4-[[{2-[2-[(4'-Chlor-1,1'-biphenyl-4-yl)-methoxy]-5-(trifluormethoxy)phenyl]ethyl}(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino)methyl]-benzoesäure-methylester in 2,0 ml Dioxan und 1 ml Wasser wird mit 22 μl einer
- 15 45 %igen Lösung von NaOH in Wasser versetzt und 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Dioxan abgezogen und die wässrige Phase wird mit 1-molarer Salzsäure auf pH 4 bis 5 eingestellt. Dabei fällt das Produkt aus, das abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Es werden 45 mg (0,07 mmol, 90 % Ausbeute) eines weißen Feststoffs erhalten.

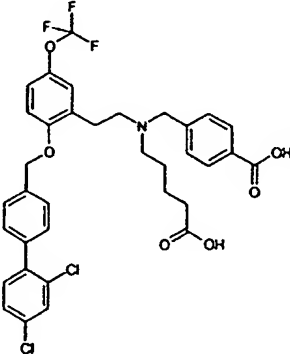
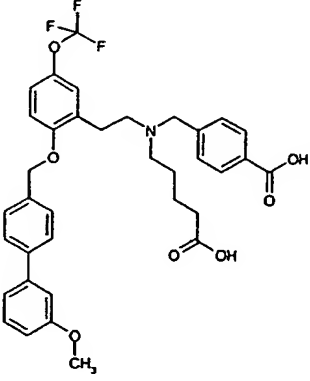
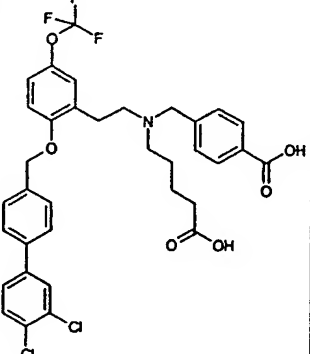
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,80 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,53 (2H, d), 7,50 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,08 (1H, d), 5,11 (2H, s), 3,59-

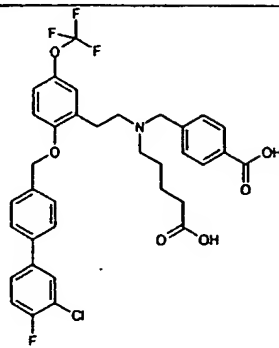
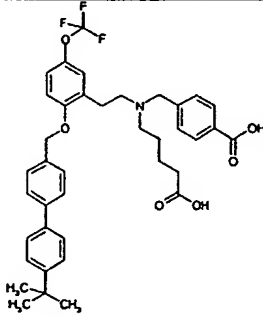
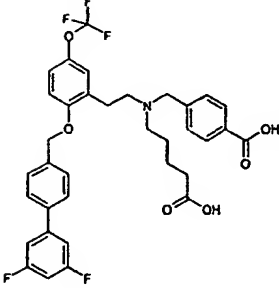
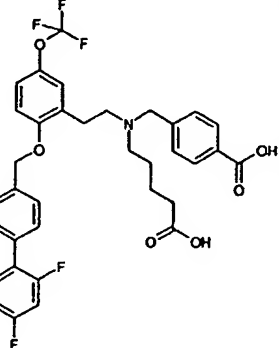
3,43 (2H, s, breit), 2,86-2,70 (2H, m), 2,69-2,58 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,09 (2H, t), 1,49-1,31 (4H, m).

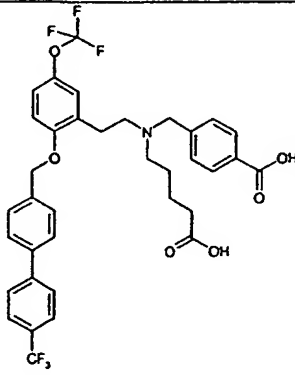
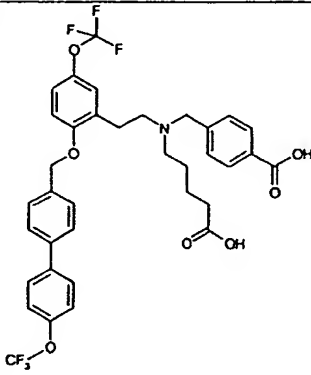
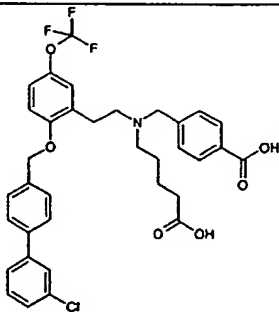
MS (ESI): 656 (MH⁺).

5 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

| Bsp. Nr. | MW [g/mol] | Struktur | ¹ H-NMR-Spektrum δ [ppm] DMSO-d ₆ | Massen- spektrum |
|----------|------------|---|--|------------------------------------|
| 4 | 690,54 |  | 7,79 (2H, d), 7,77-7,69 (4H, m), 7,59 (1H, t), 7,46 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,08 (1H, d), 5,12 (2H, s), 3,61 (2H, s), 2,84-2,72 (2H, m), 2,69-2,57 (2H, m), 2,40 (2H, t), 2,08 (2H, t), 1,46-1,31 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 690 (M+H ⁺). |
| 5 | 651,67 |  | 7,70 (2H, d), 7,59 (4H, d), 7,40 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,09 (1H, d), 7,01 (2H, d), 5,07 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,61 (2H, s), 2,82-2,70 (2H, m), 2,69-2,56 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,09 (2H, t), 1,47-1,32 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 652 (M+H ⁺). |
| 6 | 667,74 |  | 7,81 (2H, d), 7,68-7,57 (4H, m), 7,41 (2H, d), 7,38-7,24 (4H, m), 7,19-7,01 (3H, m), 5,08 (2H, s), 3,61 (2H, s), 3,54 (3H, s), 2,82-2,69 (2H, m), 2,68-2,55 (2H, m), 2,43 (2H, t), 2,09 (2H, t), 1,48-1,30 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 668 (M+H ⁺). |

| Bsp. Nr. | MW [g/mol] | Struktur | ¹ H-NMR-Spektrum δ [ppm] DMSO-d ₆ | Massen- spektrum |
|-------------|---------------|---|---|-----------------------|
| 7 | 690,54 |  | 7,80 (2H, d), 7,72 (1H, d), 7,54-7,38 (6H, m), 7,30 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,10 (1H, d), 5,11 (2H, s), 3,61 (2H, s), 2,86-2,75 (2H, m), 2,69-2,56 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,09 (2H, t), 1,46-1,30 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 690 (MH+). |
| 8 | 651,67 |  | 7,80 (2H, d), 7,64 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,35 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,23-7,06 (4H, m), 6,94 (1H, dd), 5,09 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,61 (2H, s), 2,81-2,74 (2H, m), 2,68-2,58 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,09 (2H, t), 1,46-1,32 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 652 (M+H+). |
| 9 | 690,54 |  | 12,4 (2H, breit), 7,91 (1H, d), 7,79 (2H, d), 7,74-7,55 (4H, m), 7,47 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,08 (1H, d), 5,11 (2H, s), 3,61 (2H, s), 2,84-2,71 (2H, m), 2,68-2,56 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,08 (2H, t), 1,47-1,31 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 690 (MH+). |

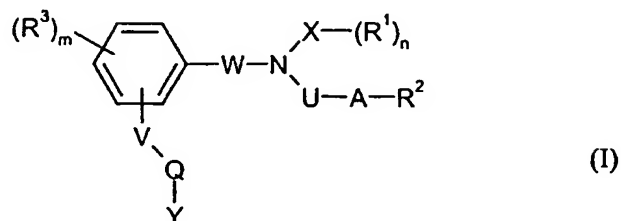
| Bsp. Nr. | MW [g/mol] | Struktur | ¹ H-NMR-Spektrum δ [ppm] DMSO-d ₆ | Massen- spektrum |
|----------|------------|---|--|------------------------------------|
| 10 | 674,08 |  | 7,88 (1H, dd), 7,79 (2H, d), 7,77 (3H, d), 7,50 (1H, d), 7,44 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,21-7,12 (2H, m), 7,08 (1H, d), 5,10 (2H, s), 3,61 (2H, s), 2,84-2,69 (2H, m), 2,68-2,57 (2H, m), 2,40 (2H, t), 2,08 (2H, t), 1,48-1,31 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 674 (MH ⁺). |
| 11 | 677,76 |  | 7,81 (2H, d), 7,66-7,52 (4H, m), 7,50-7,39 (3H, m), 7,38-7,27 (3H, m), 7,20-7,01 (3H, m), 5,09 (2H, s), 3,61 (2H, s), 2,83-2,69 (2H, m), 2,68-2,56 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,09 (2H, t), 1,46-1,34 (4H, m), 1,31 (9H, s). (300 MHz) | MS (ESI): 678 (MH ⁺). |
| 12 | 657,63 |  | 12,4 (2H, breit), 7,80 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,51-7,49 (4H, m), 7,40 (2H, d), 7,23-7,05 (4H, m), 5,11 (2H, s), 3,60 (2H, s), 2,84-2,71 (2H, m), 2,68-2,58 (2H, m), 2,40 (2H, t), 2,07 (2H, t), 1,48-1,31 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 658 (M+H ⁺). |
| 13 | 657,63 |  | 12,3 (2H, breit), 7,79 (2H, d), 7,61-7,40 (5H, m), 7,39-7,25 (3H, m), 7,22-7,05 (4H, m), 5,10 (2H, s), 3,61 (2H, s), 2,84-2,71 (2H, m), 2,68-2,57 (2H, m), 2,40 (2H, t), 2,07 (2H, t), 1,48-1,31 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 658 (M+H ⁺). |

| Bsp. Nr. | MW [g/mol] | Struktur | ¹ H-NMR-Spektrum δ [ppm] DMSO-d ₆ | Massen- spektrum |
|----------|------------|---|---|------------------------------------|
| 14 | 689,65 |  | 12,3 (2H, breit), 7,88 (2H, d), 7,80 (4H, d), 7,71 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,09 (1H, d), 5,11 (2H, s), 3,60 (2H, s), 2,84-2,72 (2H, m), 2,70-2,57 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,09 (2H, t), 1,48-1,31 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 690 (M+H ⁺). |
| 15 | 705,65 |  | 7,84-7,73 (4H, m), 7,66 (2H, d), 7,50-7,39 (4H, m), 7,30 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,08 (1H, d), 5,10 (2H, s), 3,61 (2H, s), 2,83-2,70 (2H, m), 2,69-2,59 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,10 (2H, t), 1,49-1,31 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 706 (M+H ⁺). |
| 16 | 656,09 |  | 12,3 (1H, breit), 9,86 (1H, breit), 7,80 (2H, d), 7,75-7,49 (4H, m), 7,55-7,39 (4H, m), 7,29 (2H, d), 7,21-7,04 (3H, m), 5,10 (2H, s), 3,60 (2H, s), 2,85-2,71 (2H, m), 2,69-2,57 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,10 (2H, t), 1,49-1,31 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 656 (M+H ⁺). |

| Bsp. Nr. | MW [g/mol] | Struktur | ¹ H-NMR-Spektrum δ [ppm] DMSO-d ₆ | Massen- spektrum |
|-------------|---------------|----------|---|---------------------------------|
| 17 | 670,12 | | 12,3 (2H, breit), 7,80 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,38 (1H, d), 7,36-7,25 (5H, m), 7,21-7,07 (4H, m), 5,11 (2H, s), 3,61 (2H, s) 2,84-2,74 (2H, m), 2,69-2,58 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,20 (3H, s), 2,09 (2H, t), 1,47-1,31 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 670 (M+H+). |
| 18 | 690,54 | | 12,3 (2H, breit), 7,79 (2H, d), 7,66 (1H, dd), 7,51-7,26 (8H, m), 7,21-7,04 (3H, m), 5,11 (2H, s), 3,62 (2H, s) 2,86-2,71 (2H, m), 2,70-2,57 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,10 (2H, t), 1,48-1,31 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 690 (M+H+). |
| 19 | 653,67 | | In CDCl ₃ : 7,93 (2H, d), 7,41 (4H, d), 7,29 (2H, d), 7,17 (1H, dd), 7,08 (2H, d), 6,96-6,81 (3H, m), 5,08 (2H, s), 3,91 (2H, s) 3,11-2,88 (4H, m), 2,69 (2H, t), 2,21 (2H, t), 2,18 (3H, s), 1,68-1,41 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 654 (M+H+). |
| 20 | 624,45 | | 12,3 (2H, breit), 7,80 (2H, d), 7,56 (2H, d), 7,30 (4H, t), 7,14 (2H, d), 7,05 (1H, d), 5,05 (2H, s), 3,60 (2H, s) 2,82-2,69 (2H, m), 2,67-2,54 (2H, m), 2,40 (2H, t), 2,08 (2H, t), 1,48-1,29 (4H, m). (300 MHz) | MS (ESI): 624,2 / 626,2 (M+H+). |

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5

worin

V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 oder S(O)_o bedeutet,

10

worin

15

R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

25

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p , NR^5 , CO , NR^5SO_2 oder CONR^5 ent-

halten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

R^5 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR^8R^9 , Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können, wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ oder $CONR^{11}R^{12}$ substituiert sein können,

worin

- 5
10
15
20
25
30
- R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- worin
- R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halo-

genalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen gesättigten Carbocyclus mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO_2 , NR^7 , SO_2NR^7 , $CONR^7$, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder

5 verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR^6 , CN , NO_2 , NR^8R^9 , $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$ substituiert sein können,

worin

10 R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 $\text{R}^{15}, \text{R}^{16}$ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{18} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN , NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , Alkyl, 20 Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, worin

25 R^{18} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN , NO_2 , NH_2 , NHCOR^7 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 30 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

5 R^{17} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls
10 weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

15 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

20 R^3 SR¹⁷, SO₂R¹⁷, gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis
25 zu 14 Kohlenstoffatomen, CONH₂, CONR¹⁷R¹⁷, SO₂NH₂, SO₂NR¹⁷R¹⁷, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR¹⁷NR¹⁷COOR¹⁷, NHCOR¹⁷, NHSO₂R¹⁷NR¹⁷SOR¹⁷, NHCONH₂, NR¹⁷CONR¹⁷R¹⁷,
30 OCONR¹⁷R¹⁷, OSO₂R¹⁷, C₂₋₁₂-Alkenyl oder C₂₋₁₂-Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der

5 Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR¹⁹R²⁰, umfasst sein kann;

worin

10 R¹⁹ und R²⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

15 W geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine Gruppe aus O, S(O)_q, NR²¹, CO oder CONR²¹ enthalten können, oder CO, NHCO oder OCO bedeutet,

20

worin

q 0, 1 oder 2 bedeutet,

25 R²¹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

- A Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR²²R²³ substituiert sein können,
- 5
- 10 worin
- R²² und R²³ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,
- 15
- R² Tetrazolyl, COOR²⁴ oder CONR²⁵R²⁶ bedeutet,
- 20 worin
- R²⁴ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
- 25 R²⁵ und R²⁶ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁷ bedeuten,
- 30 worin

5 R²⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10 oder R²⁵ und R²⁶ zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

15 X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus O, S(O)_r, NR²⁸, CO oder CONR²⁹, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen enthalten können, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Ketten durch eine Alkylkette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sind,

20 worin

25 r 0, 1 oder 2 bedeutet,

 R²⁸ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{29} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 n 1 oder 2 bedeutet;

R^1 Tetrazolyl, COOR^{30} oder $\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$ bedeutet,

 worin

10

R^{30} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

15

R^{31} und R^{32} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{33} bedeuten,

 worin

20

R^{33} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

sowie deren Stereoisomere und Salze.

30

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

5 V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO, CONR^4 oder S(O)_n bedeutet,

worin

10 R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet,
15 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

20

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_n , NR^5 , CO, NR^5SO_2 oder CONR^5 enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtegliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

25
30

worin

- 5 R^5 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- p 0, 1 oder 2 bedeutet,
- 10 Y Wasserstoff, NR^8R^9 , Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,
- 15 wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR^6 , NO_2 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ oder $CONR^{11}R^{12}$ substituiert sein können,
- 20
- 25 worin
- R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 30

R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

15

worin

20

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25

oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

30

- 5 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;
- 10
- 15 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,
- 20 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶ oder
- 25 NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,
- 30

worin

5 R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 R^{15}, R^{16} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{18} bedeuten,

worin

15 R^{18} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
20 substituiert sein kann,

und

25 R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiter-
30 hin durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl

oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

- 5 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,
- 10 R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy,
- 15 zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 , $SO_2NR^{17}R^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, $NHCOOR^{17}NR^{17}COOR^{17}$, $NHCOR^{17}$, $NHSO_2R^{17}$ $NR^{17}SOR^{17}$, $NHCONH_2$, $NR^{17}CONR^{17}R^{17}$,
- 20 $OCONR^{17}R^{17}$, OSO_2R^{17} , C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils
- 25 bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO_2 oder $NR^{19}R^{20}$, umfasst sein kann;

worin

R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

- 5 m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- W geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10 U $-CH_2-$ bedeutet,
- A Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
- 15 welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, substituiert sein können,
- 20 R^2 $COOR^{24}$ bedeutet,
- worin
- R^{24} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
- 25 zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus
- 30 Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder $CONR^{29}$ enthalten können,

worin

5 R^{29} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

10 R^1 $COOR^{30}$ bedeutet,

 worin

R^{30} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

15

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

20 V fehlt, O, S oder NR^4 bedeutet,

worin

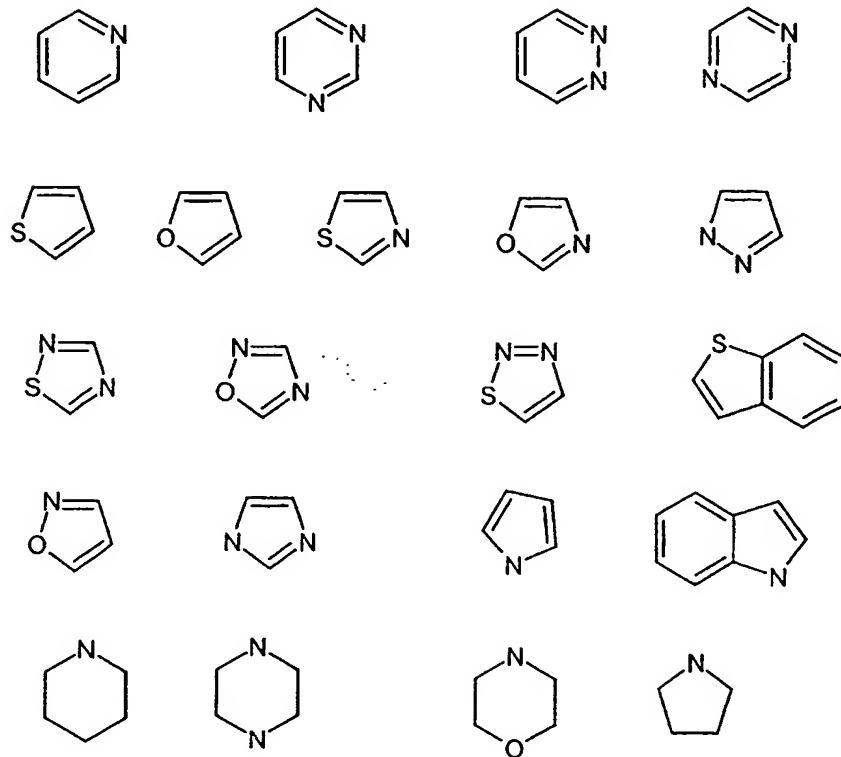
25 R^4 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

25

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

30

Y H, NR^8R^9 , Cyclohexyl, Phenyl, Naphtyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



5

bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

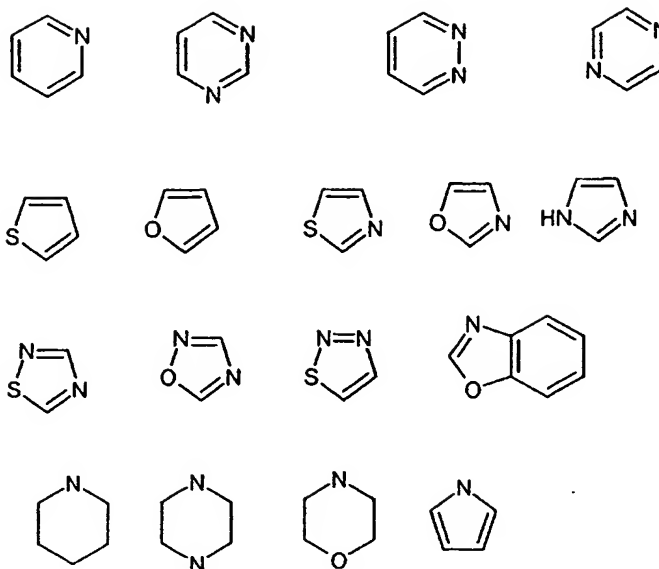
10

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO_2 , SR^6 , NR^8R^9 , $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$ oder $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ substituiert sein können,

15

worin

- 5 R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^7 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10 R^8, R^9, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-
15 lamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann,
- oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,
- 20 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,
wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-
25 Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;
- und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

5 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden
 10 sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂,
 15 NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

- R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 und
- R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-
- 10 amino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein können;
- 15 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,
- 20
- R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 ,
- 25
- $SO_2NR^{17}R^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis
- 30

- zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR^{17} , $\text{NR}^{17}\text{COOR}^{17}$, NHCOR^{17} ,
 $\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$, $\text{NR}^{17}\text{SOR}^{17}$, NHCONH_2 , $\text{NR}^{17}\text{CONR}^{17}\text{R}^{17}$, $\text{OCONR}^{17}\text{R}^{17}$,
 $\text{OSO}_2\text{R}^{17}$, C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich
zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend
aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl,
geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlen-
stoffatomen, CN , NO_2 oder $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, umfasst sein kann;
- worin
- R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder
Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- W CH_2 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ bedeutet,
- U $-\text{CH}_2-$ bedeutet,
- A Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls
ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-
Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert
sein kann,
- R^2 COOR^{24} bedeutet,
- worin

R^{24} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder $CONR^{30}$ enthalten können,

10 worin

R^{30} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 n 1 oder 2 bedeutet;

R^1 $COOR^{35}$ bedeutet,

20 worin

R^{35} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

25 4. Verbindungen nach Anspruch 1,

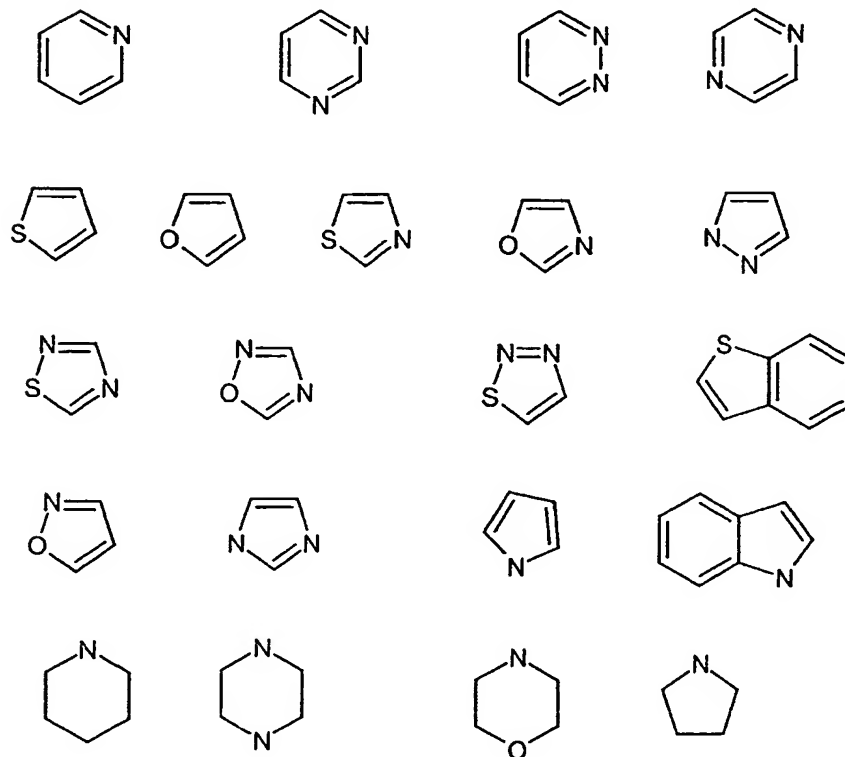
worin

V O bedeutet,

30 Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradket-

tiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



5

bedeutet,

10

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoff-

15

atomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

5

R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,

20

oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

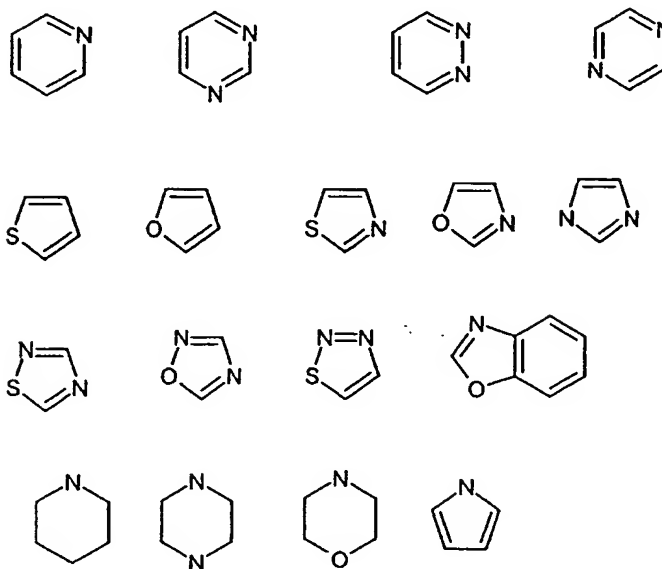
25

R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

30

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



5

substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alken-
 10 diyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonyl-alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch
 15 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

20

worin

- 5 R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- und
- 10 R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl
- 15 Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-amino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein können;
- 20 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,
- 25 R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis
- 30 zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 , $SO_2NR^{17}R^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen,

Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR^{17} , $\text{NR}^{17}\text{COOR}^{17}$, NHCOR^{17} , $\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$, $\text{NR}^{17}\text{SOR}^{17}$, NHCONH_2 , $\text{NR}^{17}\text{CONR}^{17}\text{R}^{17}$, $\text{OCONR}^{17}\text{R}^{17}$, $\text{OSO}_2\text{R}^{17}$, C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO_2 oder $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, umfasst sein kann;

10

worin

15

R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

20

W $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ bedeutet,

U $-\text{CH}_2-$ bedeutet,

25

A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

R^2 COOR^{24} bedeutet,

worin

30

R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,

10 worin

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOR³⁵ bedeutet,

20 worin

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

25 5. Verbindungen nach Anspruch 1,

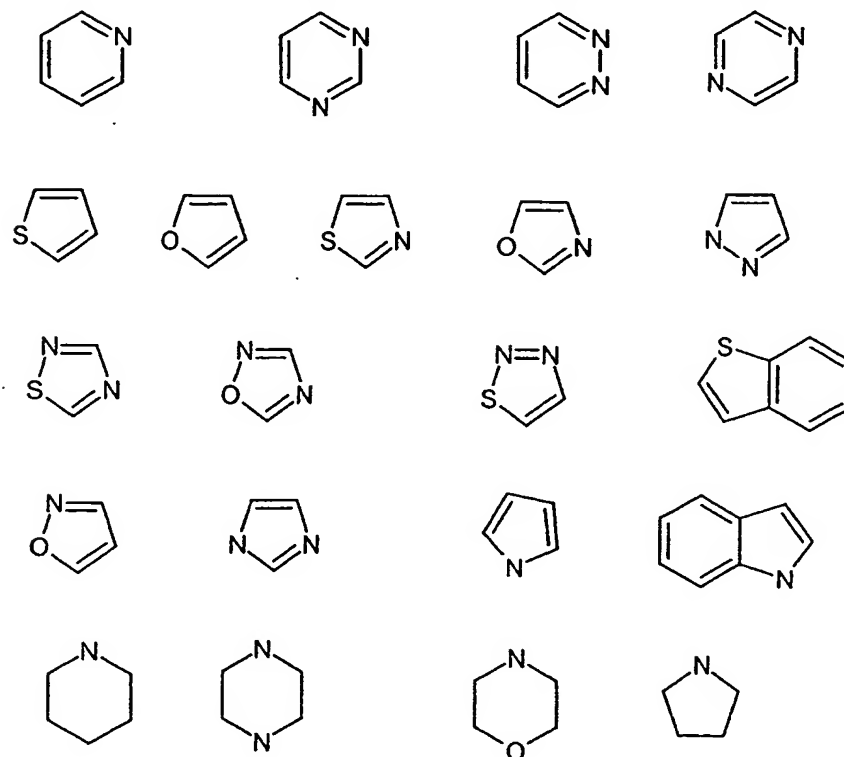
worin

V O bedeutet,

30 Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradket-

tiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



5

bedeutet,

10

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

15

F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

5

R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,

20

oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

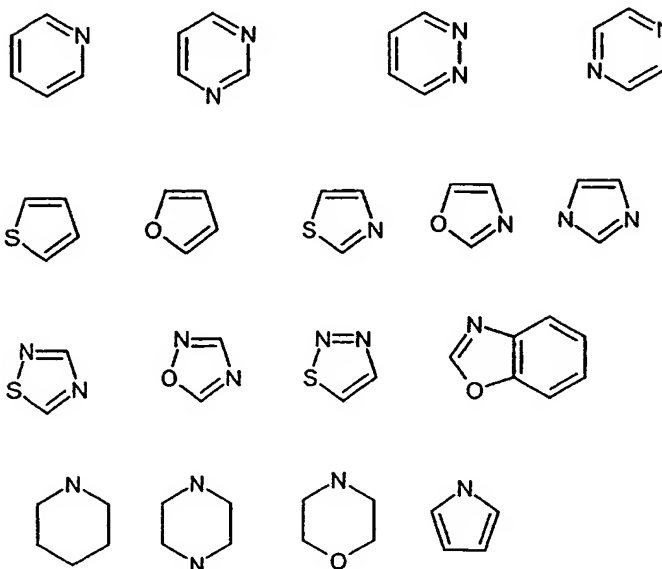
25

R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

30

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl
oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



5

substituiert sein können,

10

15

20

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem
oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alken-
diyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder
verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sul-
fonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis
4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach
durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy,
geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder
verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl,
Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert
sein können,

worin

5 R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

10 R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch
15 F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl- amino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein können;

20 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

25 R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis
30 zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 ,

- 5 $\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR^{17} $\text{NR}^{17}\text{COOR}^{17}$, NHCOR^{17} , $\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$ $\text{NR}^{17}\text{SOR}^{17}$, NHCONH_2 , $\text{NR}^{17}\text{CONR}^{17}\text{R}^{17}$, $\text{OCONR}^{17}\text{R}^{17}$, $\text{OSO}_2\text{R}^{17}$, C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO_2 oder $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, umfasst sein kann;
- 10
- worin
- 15 R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- 20 W $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ bedeutet,
- U $-\text{CH}_2-$ bedeutet,
- 25 A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF_3 , Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- R^2 COOH bedeutet,
- 30 X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6

Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,

worin

5

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOH bedeutet.

6. Verbindungen nach Anspruch 1,

15

worin

V O bedeutet,

20

Q CH₂ bedeutet,

Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl, 4-Methylthiophenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Chlor-4-fluorphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlor-2-methylphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 5-Fluor-2-methylphenyl ausgewählt ist,

30

- R^3 SR^{17} , SO_2R^{17} , gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluoratome substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, $CONH_2$, $CONR^{17}R^{17}$, SO_2NH_2 , $SO_2NR^{17}R^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, $NHCOOR^{17}$, $NR^{17}COOR^{17}$, $NHCOR^{17}$, $NHSO_2R^{17}$, $NR^{17}SOR^{17}$, $NHCONH_2$, $NR^{17}CONR^{17}R^{17}$, $OCOR^{17}R^{17}$, OSO_2R^{17} , C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkynyl bedeutet, wobei zusätzlich zu einem der vorstehenden Reste ein Rest aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO_2 oder $NR^{19}R^{20}$, umfasst sein kann;
- worin
- R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- W $-CH_2CH_2-$ bedeutet,
- U $-CH_2-$ bedeutet,
- A Phenyl bedeutet,

R^2 COOH bedeutet, wobei R^2 in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,

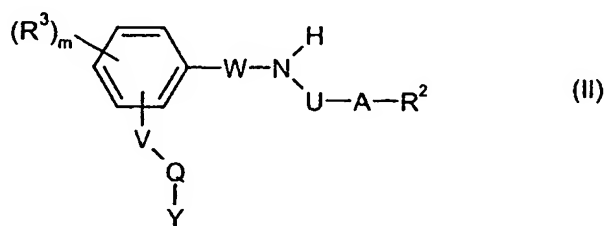
X $(CH_2)_4$ bedeutet,

5 R^1 COOH bedeutet.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
dadurch gekennzeichnet, dass man

10

[A] Verbindungen der Formel (II)



15 mit Verbindungen der Formel (III)



umsetzt,

20

worin

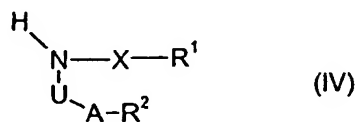
R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie
in Anspruch 3 haben,

25

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

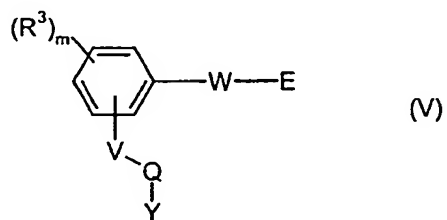
5 oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)



10

mit Verbindungen der Formel (V)



15

umsetzt,

worin

20

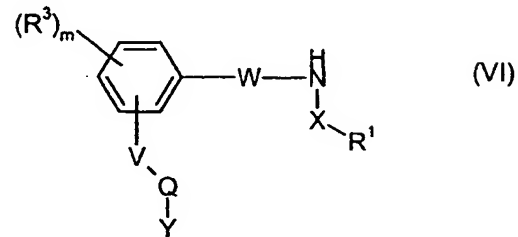
R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

25

oder

[C] Verbindungen der Formel (VI)



mit Verbindungen der Formel (VII)



umsetzt,

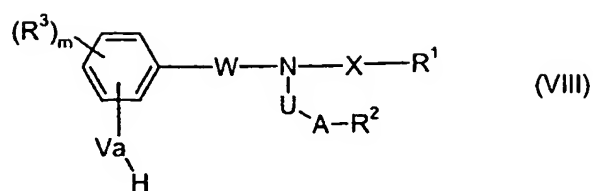
worin

R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[D] Verbindungen der Formel (VIII),

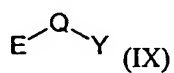


worin

5 $\forall a$ für O oder S steht und

W, A, X, U, R^1 , R^2 , R^3 und m die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben

10 mit Verbindungen der Formel (IX)



umsetzt,

15

woŋn

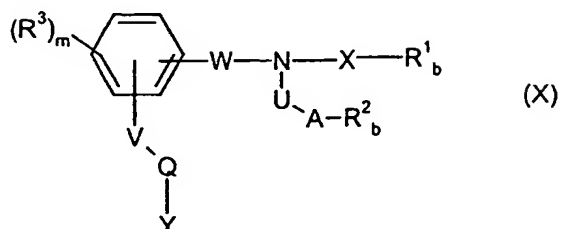
Q, Y die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

20 E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

25

[E] Verbindungen der Formel (X),



5 worin

R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

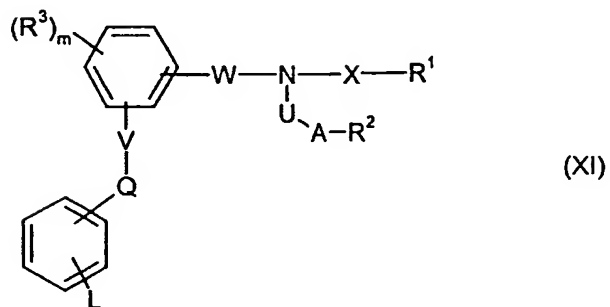
10 R^1_b und R^2_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

15 mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

oder

[F] Verbindungen der Formel (XI)

20



worin

5 R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in
 Anspruch 3 haben,

L für Br, I oder die Gruppe CF_3SO_2-O steht,

10 mit Verbindungen der Formel (XII)

 M-Z (XII)

worin

15 M für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweig-
 ten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest oder Cycloalkylrest oder für
 einen Arylalkyl, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkynylrest steht,

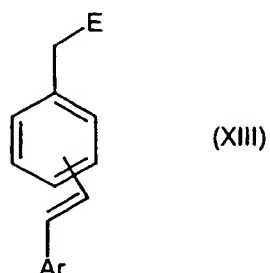
20 Z für die Gruppierungen $-B(OH)_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH=CH_2$ oder
 $-Sn(nBu)_3$ steht

 in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Ge-
 genwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart
 einer Base umgesetzt;

25

oder

[G] Verbindungen der Formel (XIII)

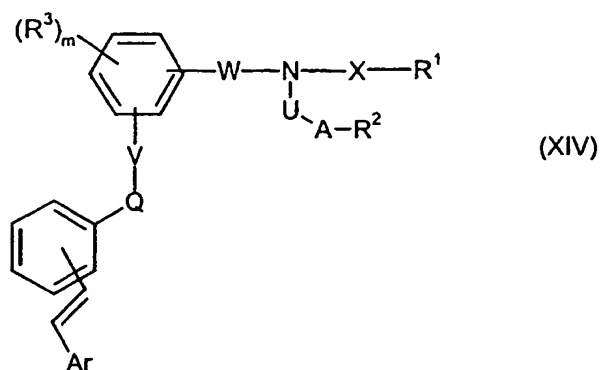


5 worin

Ar für einen Aryl oder Heteroarylrest steht,

10 E eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird.

nach Verfahren D mit Verbindungen der Formel (VIII) umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV)



15

mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6.
- 5 9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- 10 10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.
- 15 11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, Arteriosklerose und venösen Erkrankungen.
- 20 12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen.
13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die fibrotische Erkrankung Leberfibrose ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/01941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C229/38 C07C323/19 A61K31/195 A61P7/00 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | <p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 6788625, 3112602, 2908848, 2911983, 2954578 XP002199914 abstract & GRETHE, G. ET AL.: J. ORG. CHEM., vol. 33, no. 2, 1968, pages 494-503, --- -/--</p> | 1-3 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 May 2002

Date of mailing of the international search report

15/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 4884330 XP002199915 abstract & ALLEN, MICHAEL ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 35, no. 2, 1992, pages 368-74, --- | 1-3 |
| X | DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 2175813 XP002199916 abstract & MCLEAN; PROCTER: J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1, 1973, page 1084, 1088 --- | 1-3 |
| X | DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 2902141 XP002199917 abstract & HANNA ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 17, 1974, page 1020 --- | 1-3 |
| X | DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 7882467 XP002199918 abstract & NAKAYAMA, YOSHISUKE ET AL.: BIOORG. MED. CHEM., vol. 5, no. 5, 1997, pages 971-986, --- | 1-3 |
| X | WO 97 34893 A (ASTRA PHARMA PROD ;BONNERT ROGER (GB); FURBER MARK (GB); HIRST SIM) 25 September 1997 (1997-09-25) page 18, line 15 - line 31 page 44, line 11 - line 23 page 49, line 27 - line 34 --- | 1-4 |
| A | WO 98 23619 A (STASCH JOHANNES PETER ;ROBYR CHANTAL (DE); BAYER AG (DE); DEMBOWSK) 4 June 1998 (1998-06-04) cited in the application --- | |

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01941

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| P,X | WO 01 19780 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ; FLUBACHER DIETMAR (DE); PERNERSTORFER JOSEF) 22 March 2001 (2001-03-22) cited in the application the whole document ----- | 1-13 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/01941

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9734893 | A | 25-09-1997 | AU 712141 B2 | 28-10-1999 |
| | | | AU 2186797 A | 10-10-1997 |
| | | | BR 9708103 A | 27-07-1999 |
| | | | CA 2247814 A1 | 25-09-1997 |
| | | | CN 1218472 A | 02-06-1999 |
| | | | CZ 9802977 A3 | 17-03-1999 |
| | | | EE 9800298 A | 15-02-1999 |
| | | | EP 0888347 A1 | 07-01-1999 |
| | | | JP 2000506884 T | 06-06-2000 |
| | | | NO 984290 A | 27-10-1998 |
| | | | NZ 331614 A | 28-07-2000 |
| | | | PL 328921 A1 | 01-03-1999 |
| | | | WO 9734893 A1 | 25-09-1997 |
| | | | SK 118798 A3 | 10-03-1999 |
| | | | TR 9801861 T2 | 21-12-1998 |
| | | | ZA 9702150 A | 22-09-1997 |
| WO 9823619 | A | 04-06-1998 | DE 19649460 A1 | 28-05-1998 |
| | | | AU 729642 B2 | 08-02-2001 |
| | | | AU 5482398 A | 22-06-1998 |
| | | | BR 9714363 A | 21-03-2000 |
| | | | CN 1238773 A | 15-12-1999 |
| | | | CZ 9901850 A3 | 11-08-1999 |
| | | | EE 9900211 A | 15-12-1999 |
| | | | WO 9823619 A1 | 04-06-1998 |
| | | | EP 0944631 A1 | 29-09-1999 |
| | | | HU 0000562 A2 | 28-10-2000 |
| | | | JP 2001505567 T | 24-04-2001 |
| | | | NO 992400 A | 19-05-1999 |
| | | | NZ 335890 A | 23-02-2001 |
| | | | SK 67699 A3 | 14-02-2000 |
| | | | TR 9901172 T2 | 23-08-1999 |
| | | | TW 403746 B | 01-09-2000 |
| | | | ZA 9710573 A | 10-06-1998 |
| WO 0119780 | A | 22-03-2001 | DE 19943635 A1 | 15-03-2001 |
| | | | AU 7000900 A | 17-04-2001 |
| | | | BR 0014179 A | 21-05-2002 |
| | | | WO 0119780 A2 | 22-03-2001 |
| | | | NO 20021226 A | 03-05-2002 |

| | | |
|--|--|---|
| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES | | |
| IPK 7 | C07C229/38 | C07C323/19 A61K31/195 A61P7/00 A61P9/00 |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE | | |
| Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) | | |
| IPK 7 C07C | | |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) | | |
| BEILSTEIN Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | <p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 6788625, 3112602, 2908848, 2911983, 2954578 XP002199914 Zusammenfassung & GRETHE, G. ET AL.: J. ORG. CHEM., Bd. 33, Nr. 2, 1968, Seiten 494-503, --- -/--</p> | 1-3 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | | |
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
| 24. Mai 2002 | | 15/07/2002 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter |
| | | Seufert, G |

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|--|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | <p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 4884330 XP002199915 Zusammenfassung & ALLEN, MICHAEL ET AL.: J. MED. CHEM., Bd. 35, Nr. 2, 1992, Seiten 368-74, ---</p> | 1-3 |
| X | <p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 2175813 XP002199916 Zusammenfassung & MCLEAN; PROCTER: J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1, 1973, Seite 1084, 1088 ---</p> | 1-3 |
| X | <p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 2902141 XP002199917 Zusammenfassung & HANNA ET AL.: J. MED. CHEM., Bd. 17, 1974, Seite 1020 ---</p> | 1-3 |
| X | <p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN 7882467 XP002199918 Zusammenfassung & NAKAYAMA, YOSHISUKE ET AL.: BIOORG. MED. CHEM., Bd. 5, Nr. 5, 1997, Seiten 971-986, ---</p> | 1-3 |
| X | <p>WO 97 34893 A (ASTRA PHARMA PROD ;BONNERT ROGER (GB); FURBER MARK (GB); HIRST SIM) 25. September 1997 (1997-09-25) Seite 18, Zeile 15 - Zeile 31 Seite 44, Zeile 11 - Zeile 23 Seite 49, Zeile 27 - Zeile 34 ---</p> | 1-4 |
| A | <p>WO 98 23619 A (STASCH JOHANNES PETER ;ROBYR CHANTAL (DE); BAYER AG (DE); DEMBOWSK) 4. Juni 1998 (1998-06-04) in der Anmeldung erwähnt ---</p> | |
| | -/-- | |

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| P, X | WO 01 19780 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ; FLUBACHER DIETMAR (DE); PERNERSTORFER JOSEF) 22. März 2001 (2001-03-22) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----- | 1-13 |

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde eine vollständige Recherche nur für die Teile der Patentansprüche durchgeführt, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Verbindungen der Formel (I) mit $W=(CH_2)_w$, $X=(CH_2)_x$, $U=(CH_2)_u$ ($w=1-6$, $x=1-12$, $u=1-4$) und mit mindestens einem Substituenten in Phenylring.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/01941

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9734893 A | 25-09-1997 | AU 712141 B2 | 28-10-1999 |
| | | AU 2186797 A | 10-10-1997 |
| | | BR 9708103 A | 27-07-1999 |
| | | CA 2247814 A1 | 25-09-1997 |
| | | CN 1218472 A | 02-06-1999 |
| | | CZ 9802977 A3 | 17-03-1999 |
| | | EE 9800298 A | 15-02-1999 |
| | | EP 0888347 A1 | 07-01-1999 |
| | | JP 2000506884 T | 06-06-2000 |
| | | NO 984290 A | 27-10-1998 |
| | | NZ 331614 A | 28-07-2000 |
| | | PL 328921 A1 | 01-03-1999 |
| | | WO 9734893 A1 | 25-09-1997 |
| | | SK 118798 A3 | 10-03-1999 |
| | | TR 9801861 T2 | 21-12-1998 |
| | | ZA 9702150 A | 22-09-1997 |
| WO 9823619 A | 04-06-1998 | DE 19649460 A1 | 28-05-1998 |
| | | AU 729642 B2 | 08-02-2001 |
| | | AU 5482398 A | 22-06-1998 |
| | | BR 9714363 A | 21-03-2000 |
| | | CN 1238773 A | 15-12-1999 |
| | | CZ 9901850 A3 | 11-08-1999 |
| | | EE 9900211 A | 15-12-1999 |
| | | WO 9823619 A1 | 04-06-1998 |
| | | EP 0944631 A1 | 29-09-1999 |
| | | HU 0000562 A2 | 28-10-2000 |
| | | JP 2001505567 T | 24-04-2001 |
| | | NO 992400 A | 19-05-1999 |
| | | NZ 335890 A | 23-02-2001 |
| | | SK 67699 A3 | 14-02-2000 |
| | | TR 9901172 T2 | 23-08-1999 |
| | | TW 403746 B | 01-09-2000 |
| | | ZA 9710573 A | 10-06-1998 |
| WO 0119780 A | 22-03-2001 | DE 19943635 A1 | 15-03-2001 |
| | | AU 7000900 A | 17-04-2001 |
| | | BR 0014179 A | 21-05-2002 |
| | | WO 0119780 A2 | 22-03-2001 |
| | | NO 20021226 A | 03-05-2002 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.